Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. H.A. Kühn

BEEINFLUSSBARKEIT DER INTRAGASTRALEN PROTEOLYSE DURCH EIN MAGNESIUM-ALUMINIUM-HALTIGES ANTAZIDUM

VERSUCH EINES WIRKUNGSNACHWEISES

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Wolfgang Kiermayer
aus Landshut

Würzburg, den 19. November 1979

1980

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. H.A. Kühn

BEEINFLUSSBARKEIT DER INTRAGASTRALEN PROTEOLYSE DURCH EIN MAGNESIUM-ALUMINIUM-HALTIGES ANTAZIDUM

VERSUCH EINES WIRKUNGSNACHWEISES

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Wolfgang Kiermayer
aus Landshut

Würzburg, den 19. November 1979

Referent:	Professor Dr.med. L. Maiwald
Korreferent:	Professor Dr.med. H.A. Kühn
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Februar 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meiner lieben Frau

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543521_0031

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

			Seite
I.		EINLEITUNG	1
II.		ALLGEMEINER TEIL	2
	1.	Die Wirkung der Magenproteasen im Magen (Physiologische und physiologisch-chemische Grundlagen)	2
	2.	Sympathische und adrenerge Beeinflussung der Magenfunktion, APUD - Zellen	9
	3.	Antazida und ihre Wirkung	15
	4.	Verfahren der proteolytischen Aktivitätsbestimmung	20
	5.	Verfahren zur Messung der intragastralen Proteolyse mit Umlaufsonde, Endoradiosonde und Autoanalyzer	22
III.		FRAGESTELLUNG	24
IV.		PROBANDEN, UNTERSUCHUNGSVERFAHREN	25
	1.	Probanden	25
	2.	Untersuchungsverfahren	25
	2.1.	Apparatur	25
	2.2.	Umlaufsonde	28
	2.3.	Endoradiosonde ("Heidelberger Kapsel")	28
	2.4.	Probetrunk, Antazidum	29
	2.5.	Reagenzien	29
	2.6.	Gang der Untersuchung	30
	2.7.	Methodisches Vorgehen bei der Auswertung	31
V.		ERGEBNISSE	34
	1.	Ergebnis der Gruppenuntersuchung	34
	2.	Ergebnisse von Einzelbefunden	40
	3.	Zusammenfassung der Ergebnisse	42
VI.		DISKUSSION	43
	1.	Diskussion der Methode	43
	2.	Diskussion der Ergebnisse und Bewertung	44
VII.		ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG	47

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S I - XII

I. E I N L E I T U N G

Antazida sollen nach gegenwärtiger Meinung unterschiedliche Säurebindungsvermögen und verschiedene Wirkungen auf die Aktivität der proteolytischen Enzyme des Magens haben.

Insbesondere gelten aluminiumhaltige, säurebindende Mittel als Pepsin-Aktivitäts-hemmend, weshalb ihr Einsatz zur Pufferung des Mageninhaltes und zur Beeinflussung der aggressiven Faktoren des Magensaftes bevorzugt wird.
Nach neueren Arbeiten (29, 70) ist jedoch eher danach zu trachten, die proteolytische Aktivität der Magenenzyme zu erhalten, damit die ausreichende Spaltproduktbildung zur Vagusgegenregulation und zur Steuerung des Abschlusses der intragastralen Nahrungsverwertung gewährleistet ist.

In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb der Frage nachgegangen, ob ein Magnesium-Aluminium-haltiges Antazidum in vivo eine proteasenhemmende Wirkung entfaltet und inwieweit dadurch ein besserer Schleimhautschutz entsteht.

Die Untersuchung wurde in vivo, intragastral, mit einem kontinuierlichen automatischen Verfahren zur Bestimmung der gastralen Proteolyse im Chymus durchgeführt (Autoanalyzer, Umlaufsonde und Endoradiosonde).

II. A L L G E M E I N E R T E I L

1. Die Wirkung der Magenproteasen im Magen (Physiologische und physiologisch-chemische Grundlagen)

Heute ist hinreichend bekannt, daß die Magensekretion in drei aufeinanderfolgenden physiologischen Regelkreisen abläuft (33):

Psychische Phase:	Durch den Nervus Vagus werden direkt die Salzsäure und Enzyme bildenden Magenzellen angeregt, außerdem eine acetylcholinbedingte Gastrinfreisetzung.
Antrale Phase:	Direkter Kontakt der Antrumschleimhaut mit Nahrungseiweißen und Wanddehnung bewirken Gastrinliberation.
Intestinale Phase:	Falls der ins Duodenum gelangende Mageninhalt einen pH-Wert von über 4 hat, wird auf humoralem Weg, vermutlich durch enterogenes Gastrin, die Salzsäurebildung in den Parietalzellen des Magens stimuliert. Diese Phase ist von untergeordneter Bedeutung.

Des weiteren wird eine kephalo-humorale Phase (32) für wahrscheinlich gehalten, die z.B. durch eine streßbedingte Stimulation der Nebennierenrinde (Kortison) längerfristig die Säure- und Pepsinsekretion vermehrt. Diese Phase ist nur bei intaktem Vagus von Bedeutung.

Die drei wichtigsten Enzyme des Magens sind das Pepsin, das Kathepsin und das Labferment. Letzteres scheint nur beim Säugling vorzukommen.

Pepsin ist das am längsten bekannte proteolytische Enzym des Magens. Bereits 1836 identifizierte und benannte Theodor Schwann dieses Ferment, nachdem zuvor schon William Beaumont eine eiweißverdauende Komponente des Magensaftes postuliert hatte. Jedoch erst 1930 gelang Northrop die Isolation und kristalline Darstellung dieser Substanz.

Die Eigenschaften dieses Enzyms fordern ein saures Milieu, da sein Wirkungsoptimum bei pH 1,8 - 2,0 liegt, wobei 30 % der Peptidbindungen gelöst werden (16). Diese Verhältnisse liegen im reinen Magensaft vor (pH 1 - 2), solange er kein Substrat enthält. Obwohl Proteine als Säurelocker bekannt sind, senkt sich die Wasserstoffionenkonzentration nach einer Eiweißmahlzeit infolge der puffernden Ampholytnatur auf Werte von pH 4 - 6. Nachdem die Tätigkeit der Pepsine bei pH 4 endet, wäre darüber keine Proteolyse möglich (21). BRAMSTEDT (16) konnte zeigen, daß nach einem Magermilchprobetrunk von 500 ml beim "Normaziden" erst nach 100 min wieder ein pepsinoptimales pH von 2 erreicht ist.

1940 schienen FREUDENBERG und BUCHS (43) einen Ausweg aus diesem Dilemma gefunden zu haben. Bei ihren Untersuchungen fanden sie ein zweites Magenenzym und nannten es Kathepsin. Es zeigte sich, daß dieses mit dem von WILLSTÄTTER und BAMANN (111) 1928 entdeckten und als intrazellulär bezeichneten Kathepsin identisch ist. Die kristalline Darstellung gelang TANG und Mitarbeitern (101) 1958, die es "Gastricsin" nannten.

Das Wirkungsoptimum der "Kathepsine" liegt in der Nähe des Isoelektrischen Punktes des Substrates (16) und wechselt mit diesem in einem Bereich von pH 3 - 5.
Beide, Pepsin und Gastricsin, chemisch, physikalisch und wirkungsmäßig different, haben die gleiche Vorstufe Zymogen IA, die sich aus der Magenmukosa extrahieren läßt (31).

Die relative Quantität, gewonnen vom Vorläufer, hängt von der Höhe der Azidität ab, bei welcher Pepsinogen aktiviert wird (102). Je saurer der Mageninhalt ist, um so mehr Pepsin und um so weniger Gastricsin wird bereitgestellt.
Ist die Wasserstoffionenkonzentration geringer, überwiegt Gastricsin, z.B. auch wenn die Schleimhaut atrophische Veränderungen aufweist. Somit wäre eine kontinuierliche Eiweißverdauung in dem Bereich von pH 1 - 5 möglich.

BEAZELL (8) weist jedoch bereits 1941 darauf hin, daß 1 Stunde nach einer Proteinmahlzeit lediglich 2,45 %, nach 2 Stunden 9,5 % des eingenommenen Eiweißes gespalten sind. Nach einer Stunde sind 62,5 %, nach zwei Stunden 87,5 % des eingenommenen Stickstoffes unverdaut in den Dünndarm übergetreten.
Die Entleerungsrate des menschlichen Magens wird mit 1 - 3 %/min angegeben (46), d.h., daß die Entleerung einen exponentiellen Charakter besitzt. Nach relativ kurzer Zeit sind bereits recht große Mengen unverdauter Nahrung an das Duodenum weitergegeben.

Wie schon erwähnt, liegt der pH-Wert des Magenchymus (= Nüchternsekret + Nahrungsbestandteile) nach Nahrungsaufnahme im schwach-sauren Bereich, in dem Pepsine wirkungslos sind. Diese Tendenz wird durch die kontinuierliche Zersetzung des Speisebreis, wobei ständig neue NH_2- und COOH-Gruppen durch Spaltung der Peptidbindungen entstehen, entscheidend verstärkt. Des weiteren verschieben Speichel, Schleim, neutrales bis leicht basisches Antrumsekret und häufig vorhandener Duodenalreflux den pH-Wert in Richtung neutraler Werte.
Bis zu mehreren Litern HCl wären notwendig, um eine Pepsinaktivierung zu ermöglichen (18).

Nach den neueren Entdeckungen kennt man heute 7 - 8 Pepsine, bei denen es sich teilweise jedoch noch nicht gezeigt hat, ob sie Untergruppen anderer oder eigenständige Fermente dar-

stellen. Alle haben jedoch ein pH-Optimum zwischen 3 und 5.

BUCHS versuchte eine Systematik dieser Enzyme aufzustellen (19):
Er geht davon aus, daß es mindestens drei Hauptpepsine gibt, "nämlich Pepsin A (= das alte Pepsin von Schwann, 1836), Pepsin B (= die Gelatinase von Northrop, 1931) und Pepsin C, welches von Freudenberg und Buchs 1940 entdeckt und fälschlicherweise Magenkathepsin genannt worden war".

Nachdem aber den Hauptanteil der Eiweißverdauung das Trypsin des Dünndarms übernimmt, stellt sich die Frage, warum der Magen hochpotente Enzyme produziert, deren pH-Optimum weit weg von den tatsächlichen Gegebenheiten liegt (18).

Nach Veröffentlichungen von BERGMANN und FRUTON (11) 1941 zeigte sich, daß Pepsine ganz bestimmte Peptidbindungen spalten.
Am aktivsten werden Bindungen hydrolysiert, die N-terminal eine aromatische Aminosäure hervorbringen (Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan); außerdem werden u.a. Bindungen, die Leucin und Methionin enthalten, angegriffen. Diese Aminosäuren haben alle eine lipophile Seitenkette (105).
BRAMSTEDT (16) stellte fest, daß Peptidbindungen, gebildet zwischen einer l-Dicarbonsäure und einer aromatischen l-Aminosäure, unter bestimmten Voraussetzungen der molekularen Nachbarschaft gespalten werden. Histidin, Tyrosin und Tryptophan, so konnte er nachweisen, werden bei pH 4,2 abgespalten, und nach einem Magermilchprobetrunk steigt die Konzentration dieser drei Aminosäuren im Chymus an.
Pepsine können also Eiweiße nicht vollständig hydrolysieren. Sie spalten substratabhängig nur 10 - 30 % aller Peptidbindungen; der Rest ist pepsinresistent (20).

Die proteolytischen Fermente des Magens sind somit bei niedrigeren Wasserstoffionenkonzentrationen befähigt, "Eiweiß"

entweder über Polypetide zu kleinen Peptiden und Aminosäuren aufzuspalten oder aber kleinere Peptide und Aminosäuren schon im ersten Gang aus hochmolekularem Eiweiß freizusetzen, und zwar ohne daß dabei die Zwischenstufe der Polypeptide auftreten müßte. Diese letzteren Prozesse gehen optimal etwa bei pH 4 vor sich, d.h. "genau bei der Reaktion des Magenchymus in den ersten 30 Minuten der Verdauung" (21).

Die überkommenen Vorstellungen über die intragastrale Proteolyse müssen vollkommen revidiert werden. Vor allem denaturiertes Eiweiß, wie es als "zubereitetes Fleisch" normalerweise in den Magen kommt oder das dort spätestens durch HCl denaturiert wird, ist für Pepsin in hohen pH-Bereichen (3 - 5) zugänglich; z.B. Hämoglobin bei pH 3,5 (95).

MAIWALD (70) konnte mittels eines Kaseinprobetrunkes feststellen, daß vorwiegend Tyrosin, Tryptophan und Peptide am stärksten in den ersten 20 Minuten nach Ingestion bei keinem oder nur mäßigem Säureüberschuß freigesetzt werden. Später, bei stärkerem Säureüberschuß, fand er starke Proteolyse; die Konzentrationen von Tyrosin, Tryptophan und Peptiden fielen dabei ab.
Das "Gastricsin" greift zuerst das zugeführte Eiweiß an, während das Pepsin erst nach Wiederabsinken des pH in Aktion tritt. "Folglich ist die Proteolyse zweiphasig: Zuerst werden aromatische Aminosäuren (Tyrosin und Tryptophan) abgespalten und resorbiert, anschließend werden Peptide nachgeliefert" (70).

Man geht von der Vorstellung aus, daß im schwach-sauren Milieu vor allem die kurzen Seitenketten und Aminosäuren von den Proteinmolekülen abgeschlagen werden, während die endgültige Verdauung durch die Pepsine erst bei hoher Wasserstoffionenkonzentration möglich ist, die erst ganz zum Schluß einer gastralen Digestionsphase durch die verschiedenen Regelmechanismen erreicht wird und die die Beendigung

der Magentätigkeit einleitet. Damit ist eine kontinuierliche Funktion bei allen im Magen vorkommenden pH-Werten erklärt.
Die Aufspaltung der Hauptmenge der Nahrung übernehmen die Pankreas-Fermente. Hieraus läßt sich die Grundlage für die meist ausgewogene Stickstoffbilanz der gastrektomierten oder an- bzw. subaziden Patienten erkennen (16).

So bleibt die Frage offen, weshalb überhaupt Eiweißverdauung im Magen stattfindet.

Schon 1925 fanden IVY und JAVOIS (58), 1929 BICKEL (14), daß Eiweißhydrolysate und eine große Anzahl reiner Aminosäuren und Amine bei intragastraler Zufuhr Magensaftsekretion auslösen.
TAGAWA (100) kam zu der Überzeugung, daß salzsaure Aminosäuren wie Glutaminsäurechlorhydrat, Histidinchlorhydrat und Asparaginsäurechlorhydrat, direkt in den Magen eingebracht, ganz erheblich sekretionsfördernde Wirkung aufweisen.
Nach RAUSCH (86) regen Eiweißabbauprodukte die Magensaftsekretion bei Verwendung eines Kaseinprobetrunkes als Reizmahlzeit an, und zwar, wie auch durch MAIWALD (70) berichtet, wesentlich stärker (zusätzliche Bindung der H-Ionen an Eiweiß) als bei Verwendung eines pufferfreien Probetrunkes.

Daß dabei eine erhöhte Gastrinabsonderung das Bindeglied zwischen Aminosäuren und Sekretion ist, darauf weisen verschiedene Autoren hin (27, 58, 70 u.a.). Diese Verbindung wurde allerdings in neuester Zeit wieder in Frage gestellt (97).

Es konnte auch gezeigt werden, daß eine zerriebene und in Wasser gelöste Nahrung durch ihre erhöhte Konzentration an Peptiden und ihren beschleunigten und intensivierten Kontakt mit der Antrumschleimhaut eine stärkere Gastrinfreisetzung provoziert als die intakten Proteine einer nur leicht zerkleinerten Nahrung (4).

Die Freisetzung von Aminosäuren durch Pepsine und die Pepsinsekretion durch Aminosäuren scheinen sich gegenseitig zu verstärken. BUCHS (21) sieht die Hauptaufgabe der Pepsine in der Abspaltung von Aminosäuren bei pH 4 - 5, um durch sie die Verdauung zu aktivieren.

Nach BRAMSTEDT (16) u.a. steigt die Aminosäurekonzentration schon gleich ganz zu Anfang nach der Nahrungsaufnahme an, so daß mit den ersten sich schnell aus dem Magen ins Duodenum entleerenden Teilmengen des Speisebreis je nach Substrat eine bestimmte Konzentration von Aminosäuren und Oligopeptiden in den Zwölffingerdarm gelangt (21).
Die Inkretion von Pankreozymin, das seinerseits die Bauchspeicheldrüse aktiviert, ihr fermenthaltiges Sekret abzusondern, gelingt durch intestinale Perfusion von bestimmten Aminosäuren, Di- und Oligopeptiden (73, 106). Die Sekretion ist dabei sehr ähnlich derjenigen durch Cholezystokinin.

Vor allem effizient sind die Aminosäuren Phenylalanin und Tryptophan, außerdem ihre Dipeptide und das Dipeptid von Tyrosin mit Glycin. Ganze Proteine stimulieren nicht; erst der Abbau durch Pepsin macht es möglich (73).
So wird substratspezifisch die Funktion des Pankreas reguliert. Die frühzeitig beginnende Entleerung des Magens ist damit für uns einsichtig geworden.

BUCHS (21) schließt aus alledem, die Pepsine seien nur die "Initialzünder" der Verdauung, während die eigentliche Aufspaltung durch Trypsin etc. vollzogen würde.
Auch WADE (105) sieht die Funktion der Magenenzyme in erster Linie in der Teilnahme an der Regulation der Pankreas-Enzym-Sekretion, eine Rolle, in der sie hoch effektiv sind, während ihre Aufgabe in der Proteinspaltung von untergeordneter Bedeutung ist.

2. Sympathische und adrenerge Beeinflussung der Magenfunktion, APUD- Zellen

In früheren Jahren wurde bei Pathogenese, Diagnostik und Therapie von Magenerkrankungen in erster Linie die Funktion des Nervus Vagus und dessen Beeinflussung der sekretorischen und peristaltischen Abläufe berücksichtigt.
Nun ist aber aus histologischen Untersuchungen bekannt, daß die gastrale Muskularis und Mukosa, ebenso wie bei anderen "autonomen Organen", auch von sympathischen Nerven und Geflechten, hauptsächlich aus dem Nervus Splanchnikus, durchsetzt sind (76).
Das Konzept von Agonist und Antagonist, dessen Substrat die netzhaften Verflechtungen von Sympathikus und Parasympathikus im "groben" Plexus myentericus (Auerbach) - zwischen der Ring- und der Längsmuskelschicht der Muskularis propria - und im "feinen" Plexus submukosus (Meissner) - unter der Schleimhaut - sind (107), hat auch für den menschlichen Magen seine Gültigkeit.

Seit PAWLOW's Experimenten an Hunden ist uns bekannt, daß vagale Reizung die Salzsäureproduktion und die Mukosadurchblutung steigert.
Bei ihren Versuchen an der Katze gelang es REED und Mitarbeitern (87), die nach Pentapeptid oder vagaler Stimulation erhöhte HCl-Sekretion und den vergrößerten Bloodflow deutlich und gleichmäßig durch elektrische Erregung der Splanchnikusnervenfasern abzusenken.
Immunosympathektomierte Tiere entwickelten akute Magenulcera oder Hyperämie oder beides und lassen so auf eine entscheidende Rolle des Sympathikus für den protektiven Mechanismus der Magenmukosa schließen (15, 89).
Als weiteren Beweis für die sympathische Mageninnervation fand man große Mengen adrenergen Mediators in der Schleimhaut und im Sekret vor allem der großen Kurvatur (61).

Schon 1931 stellte TAGAWA (100) das Sistieren der durch Glutaminsäurechlorhydrat hervorgebrachten Magensaftsekretion nach Verabfolgung von Adrenalin fest.
Zahlreiche Autoren (30, 51, 59, 60, 74, 98, 113 u.a.) berichten, daß Applikationen von Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, Serotonin oder von adrenergen Medikamenten wie Isoprenalin bzw. Isoproterenol eine vorher ausgelöste Magensekretion signifikant senken.
Bei Ratten z.B. mindert Isoproterenol stark den einer Pentagastrininfusion folgenden HCl-Output, während es gleichzeitig die Pepsin-Absonderung steigert. Diese Wirkung konnte durch den ß-Rezeptoren-Antagonisten Propranolol verhindert werden (68).
Versuche an Hunden und Fröschen führten zu vergleichbaren Ergebnissen; außerdem wurde die transmurale Resistenz des Magens u.a. durch Vermehrung der Schleimproduktion erhöht (38, 54, 91, 104, 108).

Bemerkenswerterweise reduziert Isoprenalin die Bereitstellung und Freisetzung von Pentagastrin-induziertem Schleimhaut-Histamin (68). Durch Histamin ausgelöste Sekretion wird weniger gehemmt, was evtl. für spezifische Rezeptoren an Gastrinzellen spricht (28).

Wie Resultate mit "ß-Blockern" vermuten lassen, erregen Katecholamine direkt die Zymogenzellen über eigene Rezeptoren. Im "erschöpften" Magen stellen Adrenalin und Noradrenalin teilweise die Enzymproduktion wieder her (2).
Agentien, die die Katecholamin-Konzentration im Körper reduzieren und damit auch den endogenen Pepsinogen-Level vermindern, erhöhen die Gefahr der Ulkusinduktion. Man nimmt eine wichtige Rolle der Amine für die sympathische Regulation der gastrischen Sekretion, Motilität und des Blutflusses an und eine trophische Funktion für die Mukosa. Evtl. werden diese Wirkungen durch die bekannte Fähigkeit der biogenen Amine, 3'5' Cyclo-AMP zu bilden, ausgelöst (45).

Einen eindeutig antisekretorischen Effekt zeigen interessanterweise auch Pharmaka, die den Pegel von Dopamin stabilisieren oder erhöhen (α-methyl-p-Tyrosin, Disulfiram, Dimethyldithiocarbonat); ebenso Neuroleptika und Antidepressiva, die den zentralen Adrenalinspiegel heben (51, 114).
So senkt Trimipramin die Magensekretion nach Gastrin-Reiz stark (13), und intraventrikulär injiziertes 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) setzt bei Ratten den Säure-Output herab (23).
HÄGGENDAHL (49) vermutet die Teilnahme des Gastro-Intestinal-Traktes am totalen Turnover von Dopamin. Das gastrische Dopamin legt eine lokale neurohumorale Funktion nahe.

Während verschiedentlich die Ansicht besteht, die Reduzierung der Säure-Sekretion träte über den Mechanismus der Begrenzung der Mukosa-Durchblutung ein (59), verneinen häufig andere, teilweise mit ß-adrenergen Rezeptorenblockern wie Propranolol erzielte Ergebnisse einen diesbezüglichen Zusammenhang (7, 64, 74).
Eine genauere Aufstellung liest man bei HOLTON (57):

1. Primär inhibitorischer Effekt von ß-Rezeptor-Agonisten auf die vor allem durch Gastrin, weniger durch Histamin stimulierte Säuresekretion.
   Wahrscheinlich findet eine Reizung von ß-Rezeptoren in oder nahe der Parietalzellen oder von postganglionären, parasympathischen Neuronen statt.
2. Sekundär inhibitorischer Effekt der α-Rezeptor-Agonisten auf HCl-Output über Abnahme der Schleimhautdurchblutung. Diese erfolgt durch Konstriktion prä- und postkapillärer Widerstandsgefäße.
3. Sekundär stimulierender Effekt von ß-Rezeptor-Agonisten auf Histamin-induzierte Säuresekretion über Anwachsen der Mukosadurchblutung.
4. Stimulatorischer Effekt von ß-Agonisten (evtl. auch von α-Agonisten) auf Pepsinogen-Sezernierung.

Histidin, als Histaminvorläufer, hat dieselbe säurelockende Wirkung und 5-Hydroxytryptophan, als Serotoninvorläufer, dieselbe säuresekretionshemmende Wirkung als jeweils das eigentliche Amin selbst (50, 62, 104).
HÅKANSON und Mitarbeiter (50) führen dies auf enterochromaffine Zellen der Mukosa zurück, die Hauptlagerungsort für Histamin sind und zur Synthese aus Aminosäuren und Aufbewahrung von Monoaminen befähigt sind. Diese Zellen sind in die Regulation der gastrischen Sekretion eingeschlossen und vermitteln ihre Einflußnahme über die Freisetzung von Aminen.

Als Überbegriff dieser sogenannten "hellen Zellen", die in sehr vielen Organen des menschlichen Körpers vorkommen, führte PEARSE (80, 81) den Namen APUD-Reihe ein (A-min P-recursor U-ptake D-ecarboxylation).
Im Magen - Darm - Trakt liegen sie dünn zerstreut zwischen den Mukosa-Zellen, der Basalmembran aufsitzend und den Kapillaren benachbart (109).

In einer Aufstellung über die Forschung über diese APUD-Zellen schreibt WINCKLER (112, weitere Lit. bei WINCKLER) u.a.:

1. Ganz sicher werden Vorläufer biogener Amine aufgenommen und nach Decarboxylierung gespeichert.
2. In etlichen APUD-Zellen findet sich ein primärer Gehalt an biogenen Aminen.
3. Sie besitzen spezielle l-Aminosäuren-Decarboxylasen, um aus entsprechenden Vorläufern Katecholamine und/oder 5-Hydroxytryptophan (Vorstufe von Serotonin) zu synthetisieren.
4. Es können Polypeptidhormone von niederem Molekulargewicht gebildet werden.
5. Alle APUD-Zellen sind reich an speziellen Sekretgranula, die die entsprechenden Amine und Hormone speichern und bei Bedarf abgeben.

Von PEARSE und POLAK (82) wurden diese Zellen als peripheres neurosekretorisches System bezeichnet. Spezifische Untersuchungen (67) sprechen für gle gerichtete Zusammenhänge im logarithmischen Si zwischen den Chlorid-erzeugenden Belegzellen bz . der Säureproduktion und den zu der APUD-Serie gehörenden G (Gastrin) - Zellen.

Wie schon in dem Abschnitt über Proteolyse im menschlichen Mage erwähnt, vermögen bestimmte intragastral applizierte A inosäuren die Magensaftsekretion zu steigern. Es sind aber auch Aminosäuren bekannt, die nur geringe oder gar keine saftlockende Wirkung haben (58, 90 u.a.), andererseits die Pepsinausschüttung vermehren. Letztere sind u.a. diejenigen, die einen aromatischen Ring haben, wie Tyrosin und Tryptophan und als Ausgangsstufe für die Synthese biogener Amine gelten. Gerade diese Aminosäuren (Tyrosin/Tryptophan) werden bevorzugt im Magen abgespalten (siehe Abschnitt Proteolyse).

In der ersten Phase der Proteolyse findet MAIWALD (70) eine Resorption dieser Aminosäuren.
Tryptophan-freie Diät führt im Magen der Ratte zur zahlenmäßigen Abnahme von enterochromaffinen Zellen und zur Verminderung ihrer Fluoreszenzintensität, die bei einer bestimmten Untersuchungsmethode ihrem Gehalt an Serotonin entspricht. Elektronenmikroskopisch fand man deutliche strukturelle Veränderungen und Verminderung der Sekretionsgranula dieser Zellen etc.
Die Tiere zeigten neben einer schlechten allgemeinen Konstitution pellagraähnliche Symptomatik wie Störung des Haarwuchses und Veränderungen von Haut- und Mukosaepithelien chronisch entzündlicher Art. Das Verhalten war von abnormer Furchtsamkeit und starkem Tremor geprägt, außerdem wurde ein mehr oder weniger großer Aszites gefunden. Nach Wiederaufnahme tryptophanreicher Kost bildeten sich sämtliche Veränderungen, auch die zytologischen, vollständig zurück.

GRUBE und FORSSMANN (48) schließen aus diesen Versuchen die Verbindung der EC-Zellen zum Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsel.

An Operationspräparaten von Ratten- wie auch von Menschenmägen konnte die aktive Aufnahme von Tyrosin sowie dessen Metabolisierung zu Noradrenalin durch die Mukosa nachgewiesen werden (5, 72).
Die Eiweißverdauung des Magens liefert demnach die Bausteine für eine kontinuierliche Bildung von Noradrenalin in der Schleimhaut.
In einer neuen Untersuchung (29) mit einem Magnesium-Aluminium-Silikat-haltigen Antazidum wurde gefunden, daß die säuresekretionshemmende Wirkung des Antazidums durch Zugabe von geringen Mengen Tyrosin wesentlich verstärkt und verlängert werden kann. Auch hier wird vermutet, daß eine Noradrenalin-Synthese der Magenwand die Grundlage dieser Erscheinung ist und daß Noradrenalin teils über Drosselung der Durchblutung, teils durch partielle Blockierung von Gastrinrezeptoren wirkt.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß Katecholamine einerseits die Salzsäuresekretion hemmen, andererseits die Pepsin-Konzentration anheben. Diese Enzyme sind ihrerseits fähig, unter den speziellen proteolytischen Verhältnissen, die im Magenchymus nach Nahrungsaufnahme vorherrschen (hoher pH-Wert: siehe Abschnitt Proteolyse), vor allem Tyrosin und Tryptophan aus dem Nahrungseiweiß abzuspalten.
Diese Aminosäuren werden resorbiert und vermögen wiederum, zu den entsprechenden biogenen Aminen metabolisiert, den bekannten säureproduzierenden Regelkreisen antagonistisch entgegenzutreten. Sie rufen dadurch eine weitere Pepsinsekretion hervor und vereiteln ein zu schnelles Absinken des pH. Bei niedrigen H_2-Ionenkonzentrationen werden, wie oben erwähnt, vor allem aromatische Aminosäuren aus den Proteinmolekülen abgeschlagen.
Somit ist der Regelkreis geschlossen.

3. Antazida und ihre Wirkung

"Ohne Säure kein Ulkus" (79), so ist die bis in unsere Tage vertretene Auffassung der gastralen und duodenalen Geschwürspathogenese.
Inzwischen wurde diese These modifiziert: "Ohne Magensafteinwirkung kein Ulkus" (65).

Es herrscht heute die Vorstellung vom Gleichgewicht der aggressiven und der defensiven Faktoren im Magen. Den letzteren, auch protektiv genannten, Elementen wie Neutralisation durch Mund und Bauchspeichel, nicht saure Komponente des Magensaftes, Schleimbildung, gute Blutversorgung der Mukosa, Regenerationsvermögen der Schleimhautzellen, nervale und humorale (z.B. Enterogastrone) Rückkopplungsmechanismen stehen die aggressiven Komponenten, Salzsäure und proteolytische Fermente, beeinflußt durch Erbfaktoren und äußere Noxen, gegenüber (33). Je nachdem, in welche Richtung das "Pendel" ausschlägt, neigt die Mukosa zur Geschwürsbildung oder nicht.

Die konservative Ulkustherapie hat sich in den letzten Jahrzehnten nicht entscheidend geändert: Bettruhe und Sedierung, Diät, Nikotin-, Alkohol-, Coffein-Abstinenz etc., Antazida, Carbenoxolon-Natrium und Anticholinergika bilden die Grundlagen (44, 78). Eine feste Position hat sich in jüngster Zeit der Histamin-H_2-Rezeptorenantagonis Cimetidin erobert (66).

Nach wie vor nehmen Antazida in erster Linie wegen ihrer säureneutralisierenden Eigenschaft in der Behandlung vom banalen Sodbrennen bis zum massiven Ulkus einen breiten Raum ein. Die Forderungen, die an ein modernes Medikament dieser Gattung gestellt werden, sind sehr weitläufig (nach 52):

1. Tolerable Dosen sollen den intragastralen pH im Bereich von 3,5 bis 4 adäquat abpuffern.

2. Die Wirkung soll schnell, in möglichst weniger als 10 Minuten, erfolgen.

3. Die zufriedenstellende Dauer der meßbaren Pufferungskapazität liegt bei mindestens 30 Minuten oder länger.

4. Störungen von digestiven und absorptiven Funktionen sollen möglichst gering sein.

5. Die Substanzen sollen möglichst wenig resorbiert werden, um systemische Alkalosen zu verhindern.

6. Nebenwirkungen wie Flatulenz, Obstipation oder Diarrhöe sollten möglichst selten vorkommen.

7. Weder Kurz- noch Langzeitverabfolgung dürfen toxische Erscheinungen hervorrufen.

8. Nierenfunktionsstörungen dürfen keine Kontraindikation darstellen.

9. Es dürfen keine Veränderungen in den Serumspiegeln von Natrium, Kalzium, Phosphor, Magnesium, Kalium oder Proteinen auftreten.

10. Ein eventuelles Rebound-Phänomen soll möglichst klein sein.

11. Die Einnahme soll für den Patienten über längere Zeit erträglich und schmackhaft sein.

12. Subjektiv soll das Medikament Erleichterung der üblichen Beschwerden bei gastraler Hypersekretion wie Brennen, saure Regurgitation und Schmerzen schaffen.

13. Objektiv soll die Abheilung von Geschwüren, sowie von Ösophagitis und erosiver Gastritis beschleunigt werden.

14. Die Kosten sollen sich in erträglichen Grenzen halten.

Man findet heute auch Bestrebungen, die peptische Aktivität der Magenenzyme zu blockieren (85, 93, 110).

Der klassische und starke Säureblocker $CaCO_3$ hebt den pH auf Werte von 5 - 6 und bewirkt dadurch eine enorme Anhebung des Serumgastrinspiegels, was zu einem großen Rebound-Phänomen führt (6, Lit. bei 93). Auch wegen der unlöslichen Kalziumsalze, die diese Substanz mit den Fettsäuren bildet, wegen der obstipationsfördernden Eigenschaft und vor allem wegen der Gefahr der Resorption mit der systemischen Folge des sogenannten Milch-Alkali-Syndromes wurde die Therapie mit Kalziumkarbonat im allgemeinen verlassen (115).
Neben kurzer Wirkdauer und unangenehmer CO_2-Gasentwicklung verbot ebenfalls die systemische Alkalose das sehr wirksame Natriumbikarbonat.

Die relative Unlöslichkeit des Magnesiumhydroxids läßt wenig intestinale Resorption zu; trotzdem besteht Gefahr für Patienten mit renaler Insuffizienz (75).
Häufig werden Silikate von Aluminium und Magnesium eingesetzt in der Annahme, sie bilden mit HCl Polykieselsäure, die adsorptiv H^+ Ionen bindet oder sich in Form eines Films auf die Schleimhaut als zusätzlicher mechanischer Schutz legt (37).

Kombinationspräparate (93) mit Aluminium- und Magnesium-Anteilen werden gerne verschrieben, da die obstipierende Wirkung der Aluminium-Salze der laxierenden der Magnesium-Salze (37) entgegensteht. Neben Magnesium ist vor allem Aluminium einer der weniger wirksamen Neutralisatoren, der die Wasserstoffionenkonzentration nicht, wie etwa Kalzium, auf völlig unphysiologische Werte herabsetzt, sondern den pH-Wert recht zuverlässig auf Werte zwischen 3 und 4,5 einstellt (85, 97, 103). Auch Überdosierung führt nicht zu alkalischer Reaktion im Magen (103).
Außer einer erst nach exzessivem Gebrauch über Wochen erkennbaren Hypophosphatämie sind unerwünschte Wirkungen wie Muskelschwäche, Knochenresorption und Hyperkalziämie (75) kaum zu erwarten. Eventuell muß mit einer Komplexbindung im Gastro-Intestinal-Trakt mit Protein und Phosphat, mit Tetracyclinen

und Atropin gerechnet werden, was zu einer Resorptionsverschlechterung der betreffenden Substanzen führen kann (115).

In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise über die Pepsin adsorbierende und damit aktivitätshemmende Wirkung vor allem von Aluminiumverbindungen (84, 93).
Während einige Autoren allein die Erhöhung des pH-Wertes - ab pH = 6 ist Pepsin irreversibel gehemmt (75) - für die Enzyminhibition verantwortlich machen (63), scheint aber trotzdem erwiesen, daß zumindest in vitro Aluminium und einige andere Verbindungen Pepsin adsorbieren (93, 110). Auch einer Monosubstanz, Magnesium-Aluminium-hydroxydcarbonat (Hydrotalcit), die noch besser als die Mischung aus Aluminium- und Magnesiumverbindungen wirken soll, wird letztere Eigenschaft nachgesagt (85).
Allerdings haben sich in vitro Versuche mit Antazida kaum als repräsentativ für die tatsächlichen Verhältnisse im Magen gezeigt (47). So konnte man die antiproteolytische Wirkung bei in vivo Versuchen, trotz angehobenen pH-Wertes, nur sehr stark vermindert oder überhaupt nicht nachweisen (40, 42, 63, 115), weil wahrscheinlich die Pepsinadsorption durch gastrische Sekretion beantwortet wird.

Die limitierenden Faktoren für die Dauer der Säureblockerwirkung dürften die Magenentleerungsrate (47, 75) und die absolute Säuremenge sein.
Anticholinergika als Zusatztherapeutika wirken vagolytisch und setzen somit die HCl-Sekretion herab und hemmen vor allem die motorische Magenentleerung (44, 92). Abgesehen von den üblichen Nebenwirkungen ist allerdings ihr Nachteil in der Magentherapie die Verminderung der Schleimproduktion (37), was der Defensivfunktion der Mukosa abträglich ist.

Im allgemeinen ist es nicht möglich und, wie oben erwähnt, auch nicht wünschenswert, die gesamte im Magen vorhandene und immer wieder neu gebildete Säure durch Antazida zu neu-

tralisieren. Die rein antazide Wirkung reicht für den tatsächlichen Effekt nicht aus (10, 12, 40); die Säurebindungskapazität scheint für die therapeutische Wirkung allein nicht bestimmend zu sein.

Insgesamt ist der Einfluß auf die Heilung entsprechender Magenerkrankungen umstritten (94).
Die Beurteilung in der Literatur über eine objektiv erkennbare Beschleunigung der Ulkusabheilung oder die Verzögerung von Rezidiven reicht von signifikant positiv (53, 56) bis zur Feststellung, daß kein Effekt nachweisbar ist (84, 115).

Sodbrennen, Magenbeschwerden, Völlegefühl, saurer Geschmack im Mund, Krankheitsgefühl, Erbrechen, Flatulenz und vor allem Schmerzen sind die Indikationen für die symptomatische Therapie mit Säureblockern (1, 25, 94).

Während auch heute noch weit verbreitet ist, Antazida zur Überbrückung von Nuchternphasen auf leeren Magen zu verabfolgen, läßt das neuere Schrifttum interessanterweise erkennen, daß die effektive Wirkung signifikant verlängert wird, wenn die Medikamente direkt zum Essen bis maximal eine Stunde danach eingenommen werden (24, 42, 69, 93).

Es sind auch Versuche bekannt (36), in denen zusätzlich zum Neutralisator Vollmilch gegeben wurde. Der pH-Wert blieb im Vergleich zur reinen Arzneimittelgabe wesentlich länger hoch. Diesem Umstand trägt ein Pharmakon Rechnung, dem Milchpulver (großer Proteingehalt) beigemengt ist (35).
Wie bereits beschrieben, geht auch bei hohen pH-Werten die Proteolyse weiter (10, 26), und gerade dies scheint wiederum wichtig für die Senkung der Wasserstoffionenkonzentration im Magen zu sein.

4. Verfahren der proteolytischen Aktivitätsbestimmung

Es hat sich im Laufe der Zeit eine Reihe von Untersuchungsverfahren herausgebildet, die hier kurz aufgezählt werden sollen. Die Methoden beruhen meist darauf, daß der durch Enzyme verdaute oder der nicht verdaute Teil eines angebotenen Eiweiß-Substrates durch bestimmte Systeme nachgewiesen bzw. gemessen wird.

Beim EDESTIN-Verfahren (22) wird das nicht verdaute Edestin-Globulin durch Sulfosalizylsäure ausgefällt und der Grad der Trübung mit dem Colorimeter bestimmt.
Entsprechend dem TYNDALL-Effekt wird bei der NEPHELOMETRIE (55) die Trübung bzw. das Streulicht einer suspendierten Lösung gemessen, das der Konzentration der gelösten Teilchen proportional ist.
ANSON (3) bestimmt nach dem Verfahren von FOLIN-CIOCALTEU (41) die enzymatische Abspaltung von Tyrosin und Tryptophan von Hämoglobin.
Die genaue, jedoch umständliche Methode nach KJELDAHL (17) beruht auf einer vergleichenden Reststickstoffmessung durch Titration.

Die Bestimmung des Gesamt-Proteins nach dem BIURET-Verfahren (88) ist insofern anderen Bestimmungen überlegen, als keine besonderen Einrichtungen vorhanden sein müssen, nur ein stabiles Reagenz benötigt wird, die Spezifität hoch und der Arbeitsaufwand gering sind.
Mindestens zwei Peptidbindungen (Tripeptide, Polypeptide, Proteine) sind notwendig, um in alkalischer Lösung mit Kupfer II-Ionen einen blau-violetten Komplex (Biuret) zu bilden, dessen Konzentration bei 540 nm photometrisch bestimmt werden kann. Der Verlauf einer Proteolyse läßt sich durch Abnahme der Biuret-Konzentration bzw. der Konzentration an Tri-, Polypeptiden und Proteinen darlegen, die enzymatisch gespalten werden.

Nach PIPER und Mitarbeitern (83) handelt es sich um ein akurates Verfahren zur Bestimmung von Eiweiß-Konzentrationen, wenn die Proteine verschiedenen Graden von Säurehydrolysierung und peptischer Verdauung unterworfen sind.

Da Pepsin im schwach-sauren Bereich vor allem den Gehalt von aromatischen Aminosäuren der Protein-Moleküle angreift, der nur einen kleinen Teil der gesamten Moleküle ausmacht, resultiert nur eine begrenzte Proteolyse.

Auch die Reaktion von FOLIN und CIOCALTEU (41, 88) läßt einen Rückschluß auf die Eiweißkonzentration zu. Sie gilt als die empfindlichste Methode (100mal empfindlicher als das BIURET-Verfahren). Das Nachweisprinzip erfolgt durch zwei Farbreaktionen:

1. Biuret-Reaktion der Peptidbindungen mit Kupfer in alkalischer Lösung.
2. Reduktion von Phosphor-Molybdänsäure und Phosphor-Wolframsäure durch die in Eiweiß vorkommenden aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan.

Gemessen wird im Photometer bei 578 nm.
Auf Grund des festen, je nach Protein verschiedenen Gehaltes dieser Aminosäuren kann auf die Gesamt-Eiweiß-Menge geschlossen werden.

Die Reagenz weist die freien oder endständigen Tyrosin- und Tryptophangruppen nach. Gerade auf Grund der Magenproteolyse entstehen diese Gruppen laufend. Deshalb wurde dieses Verfahren bei vorliegender Arbeit zum Nachweis der Tyrosin / Tryptophan-Konzentrationen als Äquivalent der Proteolyse verwendet.

5. Verfahren zur Messung der intragastralen Proteolyse mit Umlaufsonde, Endoradiosonde und Autoanalyzer

Früher betrachtete man entweder die HCl-Sekretion oder die Enzymaktivität des Magens nach verschiedenen Reizen bzw. Substraten als Äquivalent für die intragastrale Verdauung.

Bei in vitro Versuchen wurde abgenommener Magensaft im Reagenzglas mit entsprechenden Proteinlösungen versetzt und/oder stufenweise angesäuert.
Die in vivo Untersuchungen basierten auf der Methode der fraktionierten Ausheberung, nach der Verabreichung verschiedener Substrate.
Während ersteres Verfahren ziemlich abseits der natürlichen Vorgänge im menschlichen Chymus steht, besteht das Handicap des zweiten darin, daß einerseits durch die gestaffelte Saftentnahme das Milieu im Magen immer wieder unphysiologisch verändert wird und andererseits über die nach neueren Untersuchungen (70) so wichtige Anfangsphase der Proteolyse nichts ausgesagt wird. So ist die diagnostische Aussage gering.

Das 1971 von MAIWALD, BERG und FICKEIS (71) vorgestellte Verfahren der gleichzeitigen intragastralen Messung von Proteolyse und pH-Änderung mit Hilfe des Autoanalyzers und der Endoradiosonde erschließt als erstes die gesamte Magenfunktion der Klinischen Diagnostik.
Im Gegensatz zur fraktionierten Ausheberung ist erstmals eine kontinuierliche synchrone Beobachtung und Registration aller Phasen der Proteolyse mit ihren bisher bekannten Parametern, Substratschwund, Aminosäuren-Anhäufung und Wasserstoffionenkonzentration, möglich, und die Chymusentnahme wird dabei so gering gehalten, daß es zu keiner nennenswerten quantitativen Veränderung kommt.

Die Verlaufsdiagnostik basiert auf drei direkt erstellten Kurven aus Biuret-, Folin- und pH-Werten, die fortwährend, nebeneinander und gleichzeitig mit den Vorgängen im Magen aufgezeichnet werden. Außerdem sind keine zwischengeschalteten Veränderungen, etwa durch manuelle Probeentnahmen, notwendig, die die Aussagekraft der Messungen beeinträchtigen könnten.

III. F R A G E S T E L L U N G

1. Lassen sich bei Bestimmung der intragastralen Proteolyse mit Umlaufsonde, Endoradiosonde und Autoanalyzer bei Zusatz von Magnesium-Aluminium-haltigem Antazidum Unterschiede in der Proteasenaktivität nachweisen?

2. Welches der beiden Verfahren (FOLIN / CIOCALTEU- bzw. BIURET-Verfahren) zur Bestimmung des Resteiweißgehaltes eignet sich besser zur Beantwortung der Frage einer Proteolysebeeinflussung durch ein Antazidum?

IV. PROBANDEN, UNTERSUCHUNGSVERFAHREN

1. Probanden

Es wurden 26 Versuche mit je einem gesunden Probanden (13 männliche und 13 weibliche) durchgeführt. Die Probanden kamen freiwillig, nach mindestens 12stündiger Nahrungs-, Flüssigkeits- und Nikotinkarenz. Eine mindestens 6stündige Schlafdauer war Voraussetzung, ebenso der Verzicht jeglicher Medikamente. Alle Probanden hatten in jüngerer Vergangenheit keine Magenanamnese, und es waren zum Untersuchungszeitpunkt keine krankhaften Veränderungen im Magen - Darm - Trakt bekannt. Es handelte sich hauptsächlich um Medizinstudenten und Angestellte in medizinischen Berufen (Krankenschwestern, -gymnastinnen). Die Altersgrenzen waren 21 und 29 Jahre, das mittlere Alter lag bei etwa 23,8 Jahren.

2. Untersuchungsverfahren

2.1. Apparatur (Abb. 1)

Die kontinuierliche Messung der intragastralen Proteolyse erfolgt durch einen Technicon Autoanalyzer (71, 96).
Die Präzisionspumpe dieses Geräts saugt fortlaufend durch den einen, längeren Schenkel einer doppelläufigen Magensonde kleine Mengen Chymus aus dem Magen an. Davon werden automatisch 2 minimale Proben kontinuierlich entnommen und der übrige Chymus wird über den rückläufigen Schenkel der Magensonde, der über dem Magensaftpool liegt, zurückgepumpt.
Die eine der beiden Proben gelangt unter Zusatz von Folin III und Folin C - Reagenzien, Reaktionsvorschriften werden durch spezielle Versuchsanordnung befolgt, in die Durchflußküvette eines Photometers und wird anschließend ver-

SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES AUTOANALYZERS

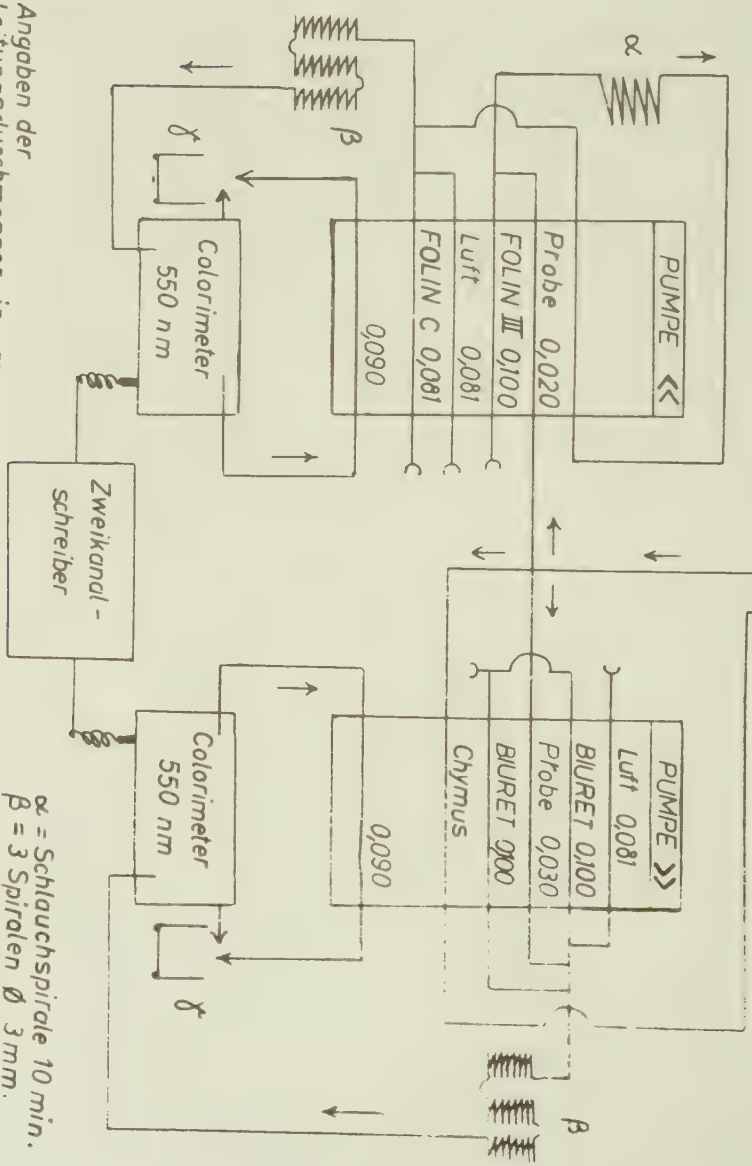


Abbildung 1

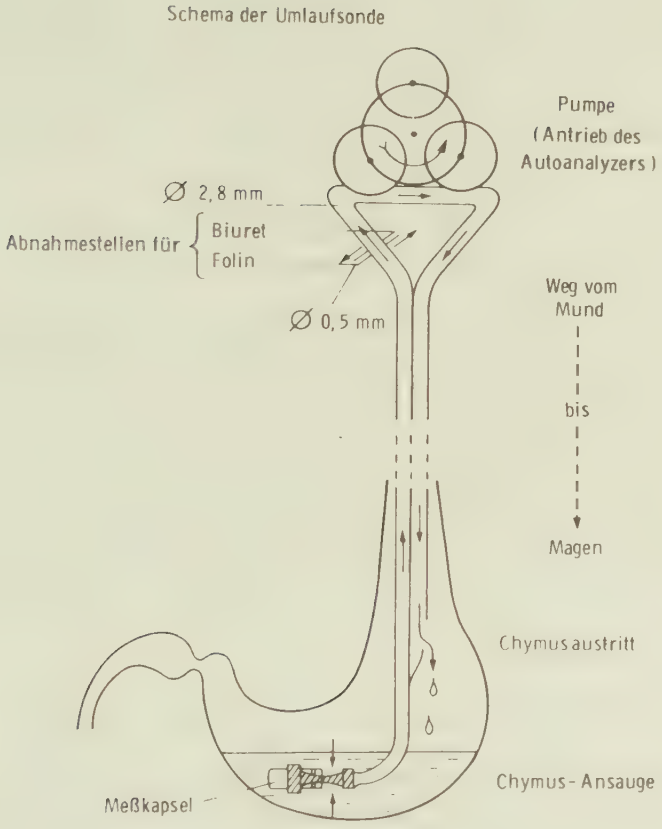

Schema der Umlaufsonde
Pumpe
(Antrieb des
Autoanalyzers)
Ø 2,8 mm
Abnahmestellen für
Biuret
Folin
Ø 0,5 mm
Weg vom
Mund
bis
Magen
Chymusaustritt
Chymus-Ansauge
Meßkapsel

Abbildung 2

worfen. Die andere Probe wird demgemäß mit Biuret-Reagenz versetzt und durch ein zweites Photometer gemessen.
Beiden Photometern ist jeweils ein elektrischer Linearschreiber angeschlossen, der die fortlaufenden Konzentrationsänderungen im Chymus verzögerungsfrei aufzeichnet.

Genaue Angaben über den Aufbau des Gerätes und seine Arbeitsprinzipien finden sich bei BERG (9) und FEND (39).

2.2. Umlaufsonde (Abb. 2)

Der Autoanalyzer entnimmt den Chymus über die Umlaufsonde nach BERG (9). Diese wird mit Hilfe einer Magensonde (12 Charrière) selbst angefertigt.
Der Ansaugschenkel dieser doppelläufigen Sonde ist etwas länger als der Rückflußschenkel, denn der Ansaugteil, an dem auch noch eine Endoradiosonde ("Heidelberger Kapsel") befestigt wird, kommt im Magensaftpool zu liegen, während der Rückflußteil über dem Chymuspegel endet, so daß die rückgepumpte Flüssigkeit von oben auf den Magensaftspiegel tropft und sich wieder gleichmäßig einmischt.

2.3. Endoradiosonde ("Heidelberger Kapsel")

Zur direkten und verzögerungsfreien Aziditätsmessung im Magensaft wird die "Heidelberger Kapsel" verwendet.
Dieser 8 x 18 mm große Miniatursender mit einer pH-Meßzelle (Antimonelektrode) wird an der Magensonde befestigt und zugleich mit dieser von dem Probanden geschluckt, wodurch er direkt im Chymus, nahe der Magenwand, zu liegen kommt.
Die Frequenz dieses Senders, die sich in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration ändert, wird von einer um den Bauch gelegten Gürtelantenne aufgenommen und zu einem Verstärker von Telefunken weitergeleitet, der gleich-

zeitig den gemessenen Säuregrad kontinuierlich aufzeichnet. Somit ist eine permanente Registrierung des pH-Wertes während des gesamten Versuches möglich.
Die Kapsel, deren Meßgenauigkeit bei 0,5 pH (34) liegt, wird vor dem Versuch mit 0,9 %iger NaCl-Lösung aktiviert und zusammen mit dem Empfänger mit Pufferlösungen geeicht.

2.4. Probetrunk, Antazidum

Als Probetrunk werden 100 ml einer 3 %igen Lösung aus destilliertem Wasser und Albumin ("Töpfer"), die zuvor im Wasserbad auf Körpertemperatur erwärmt wurde, über den Rückflußschlauch der Magensonde eingegeben.
Beim zweiten Teil des Versuches werden in den Probetrunk 5 ml (entsprechend einem Teelöffel) Magnesium-Aluminium-hydroxyd-carbonat (Hydrotalcit)*) als Antazidum eingerührt. Dieser Säureblocker ist eine Monosubstanz, dessen definierte Kristallstruktur in Wasser unlöslich ist und in verdünnter Säure Magnesium- und Aluminium-Ionen gleichzeitig abspaltet.

2.5. Reagenzien (88)

Zur Bestimmung des Gesamteiweißgehaltes wird nach der BIURET-Methode verfahren.
Die nötige Menge Biuret-Reagenz pro Versuch beträgt 1000 ml.

Herstellung:

Biuretstammlösung:
45 g Kalium-Natrium-Tartrat werden in 400 ml 0,2 n NaOH gelöst. Unter starkem Rühren werden 15 g Kupfersulfat und 5 g Kaliumjodid zugegeben; daraufhin wird mit 0,2 n NaOH auf 1000 ml aufgefüllt.

---

*) Talcid^{R} (Bayer, Leverkusen)

Biuretverdünnungslösung:
5 g Kaliumjodid werden mit 0,2 n NaOH auf 1000 ml aufgefüllt.

Die zum Versuch benötigte Biuretreagenz besteht aus 200 ml Stamm- und 800 ml Verdünnungslösung.

Die Erfassung der Tyrosin / Tryptophan-Konzentrationen erfolgt nach der Methode von FOLIN / CIOCALTEU.
Pro Versuch werden 250 ml Folin C-Reagenz und 500 ml Folin III-Reagenz verbraucht.

Herstellung:

Folin C:
50 ml käufliches Folin C werden mit 200 ml Aqua dest. vermischt.

Folin III:
Natrium-Carbonat-Lösung:
12,85 g Natrium-Carbonat-10-Hydrat werden mit 0,1 n NaOH auf 1000 ml aufgefüllt.

Kupfersulfatlösung:
10 g Kupfersulfat werden mit Aqua dest. auf 1000 ml aufgefüllt.

Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung:
20 g Kalium-Natrium-Tartrat werden mit Aqua dest. auf 1000 ml aufgefüllt.

Als Versuchslösung Folin III
werden 5 ml Kupfersulfat-Lösung und 5 ml Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung mit Natrium-Carbonat-Lösung auf 500 ml aufgefüllt.

2.6. Gang der Untersuchung

Nachdem Reagenzien und Apparatur vorbereitet sind, werden die Nullinien der beiden Photometer auf Aqua dest. und die zur Extinktionsmessung erforderlichen Chemikalien eingestellt.

Die Magensonde wird bei sitzendem Probanden gelegt und die Gürtelantenne umgebunden.
Der Proband wird aufgefordert, sich linksseitig auf eine ebene Pritsche zu legen. Er muß in dieser Stellung über die gesamte Dauer des Versuches, etwa 2,5 Std., verharren.
Speichel und Schleim, die durch die Sonde provoziert werden, müssen ausgespuckt werden, um keine unnatürliche Verdünnung des Magensaftes zu erhalten.
Die doppelläufige Sonde wird mit dem Autoanalyzer verbunden, und somit ist der Meßkreislauf geschlossen. Zugleich nimmt der Empfänger die elektromagnetischen Signale der Endoradiosonde auf und zeichnet kontinuierlich den pH-Wert des Chymus mit.

Etwa 5 Minuten lang wird der Ausschlag der Schreiber der Photometer durch Nüchtern-Magensaft und Reagenzien beobachtet.
Anschließend wird der Apparat für einen Moment abgestellt und der vorbereitete Probetrunk über den rückläufigen Sondenschenkel verabfolgt.
Nach ungefähr einstundiger Aufzeichnung der Konzentrationswerte wird der Kreislauf unterbrochen, der Mageninhalt des Probanden vollkommen abgesaugt und die Apparatur mit Aqua dest. gereinigt, bis die Schreiber wieder auf die Nullinie zurückkehren.
Nach etwa 10 bis 15 Minuten, wenn sich beim Probanden wieder genügend Magensaft gebildet hat, beginnt der zweite Teil des Versuchs. Dieser läuft in der gleichen Weise ab, jedoch wird der Albumin-Lösung ein Teelöffel Magnesium-Aluminium-hydroxyd-carbonat beigemengt.

2.7. Methodisches Vorgehen bei der Auswertung

Die erhaltenen Konzentrationskurven der Proteolyse-Aufzeichnung, ebenso wie die jeweils gleichzeitig mitregistrierten

pH-Kurven, werden in gleichmäßige Abschnitte zerlegt und davon die arithmetischen Mittelwerte gebildet. Aus diesen Mittelwerten werden Mittelwertskurven erstellt. Da Biuret- und Folin-Werte parallel von beiden Schreibern erfaßt werden, läßt sich durch einfaches Übereinanderlegen der entsprechenden Kurven eine Aussage über das Verhalten der Eiweißverdauung im Magen bekommen.
Vergleicht man damit die synchron mitgezeichnete pH-Kurve, erschließen sich die Verhältnisse im Digestionschymus.

Es ist allerdings nicht möglich, die Absolutwerte der Konzentrationen festzusetzen und zu vergleichen, da es sich zeigt, daß Hydrotalcit starke lichtabsorbierende Wirkung hat. Damit liegen die Werte der zweiten Versuchshälfte naturgemäß höher als die der ersten. Wir verwenden deshalb die Veränderungen der Konzentrationen zum Vergleich. Dazu werden jeweils die Quotienten Folin / Biuret aus den sich zeitlich entsprechenden Mittelwerten gebildet. Die daraus resultierenden Kurven, je eine für den ersten und den zweiten Versuch, werden miteinander verglichen.
Daraus wird die Notwendigkeit der Aufzeichnung sowohl der Biuret- wie auch der Folin-Werte ersichtlich. Nur die Kombination der Einzelmeßwerte ergibt ein objektives Bild der intragastralen Proteolyse.

Aus verfahrenstechnischen Gründen ist die Dauer des Anstiegs von der Phase des Nüchternsekrets zur Verdauungsphase nach Applikation der Eiweiß- bzw. der Eiweiß-Antazidum-Lösung bei der Folin-Aufzeichnung etwas länger als bei der Biuret-Kurve, was jedoch keinerlei Einfluß auf die Aussagekraft besitzt.

Zur besseren Anschaulichkeit wird aus beiden Zeiten der arithmetische Mittelwert gebildet und als gleich gezeichnet.

Die Werte für die Quotienten beginnen, als gleichzeitig genommen, jeweils am Gipfel der entsprechenden Kurve.

Zu den Mittelwertskurven wurden die Resultate von 19 Probanden herangezogen. Die restlichen 7 erbrachten hauptsächlich aus technischen Gründen keine auswertbaren Ergebnisse.

So war manchmal während des Versuchsfortganges kein Magensaft mehr zu gewinnen, teilweise verstopften die Durchflußküvetten der Photometer, und ein Freiwilliger erbrach nach kurzer Untersuchungsdauer den Mageninhalt samt Verweilsonde.

V. E R G E B N I S S E

1. Ergebnis der Gruppenuntersuchung

Vergleicht man die Mittelwertskurven der Biuret-Aufzeichnungen (Abb. 3) der beiden Versuche, so fällt auf, daß der anfängliche Gipfel der Absorption bei Verabfolgung von Albumin mit Magnesium-Aluminium-hydroxyd-carbonat mehr als doppelt so hoch liegt als bei alleiniger Eiweißinstillation.
Sicher mag hier die hohe lichtabsorbierende Wirkung des Antazidums eine Rolle spielen; andererseits fällt diese Kurve bedeutend schneller und steiler ab und nähert sich am Ende Werten, die nur knapp über der Hälfte der Ergebnisse des Proteinversuches liegen. Die Biuretfunktion des Eiweißexperimentes dagegen nähert sich allmählich einer Art "Plateau".
Daraus läßt sich schließen, daß Biuret-positive Gruppen bei Verabfolgung von Antazidum wesentlich schneller, intensiver und zahlenmäßig stärker aus dem Magenchymus entfernt werden als ohne Neutralisator, was auf eine besser angelaufene Proteolyse hinweist.

In Korrelation dazu steht der Vergleich der Folin-Aufzeichnungen (Abb. 4).
Zwar liegt der Höhepunkt der Absorption gleich nach Applikation von Eiweiß zusammen mit dem Säureblocker nur etwa ein Drittel über jenen des Kontroll-Versuches, doch auch hier sinkt die Konzentration rasch und stetig ab, um zum Schluß das Niveau des Proteinversuches zu erreichen. Dieser reine Proteinversuch zeigt eine nur minimal absinkende Tendenz, so daß die Funktion eher einem "Plateau" gleicht.

Im Gegensatz zu Biuret, das mindestens zwei Peptidbindungen, d.h. auf jeden Fall Tripeptide benötigt, um eine positive Reaktion zu ergeben, bildet die wesentlich empfindlichere

Biuret-Mittelwerte

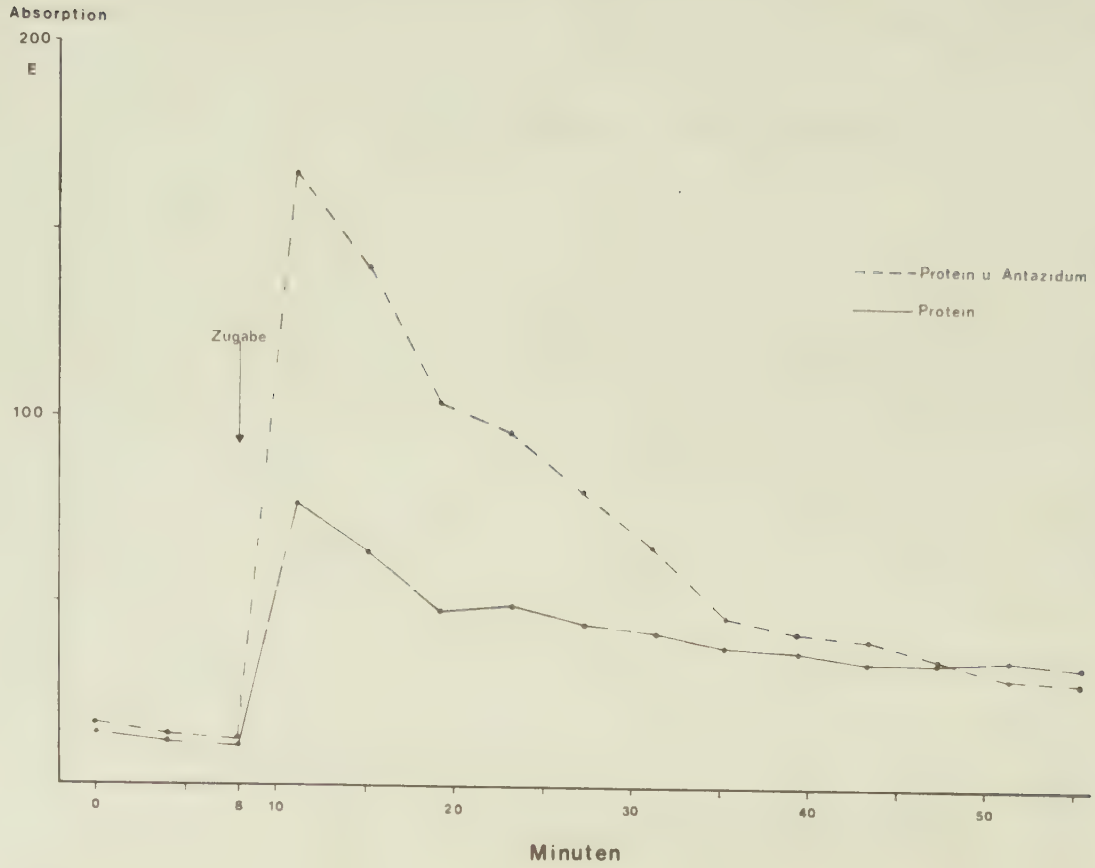
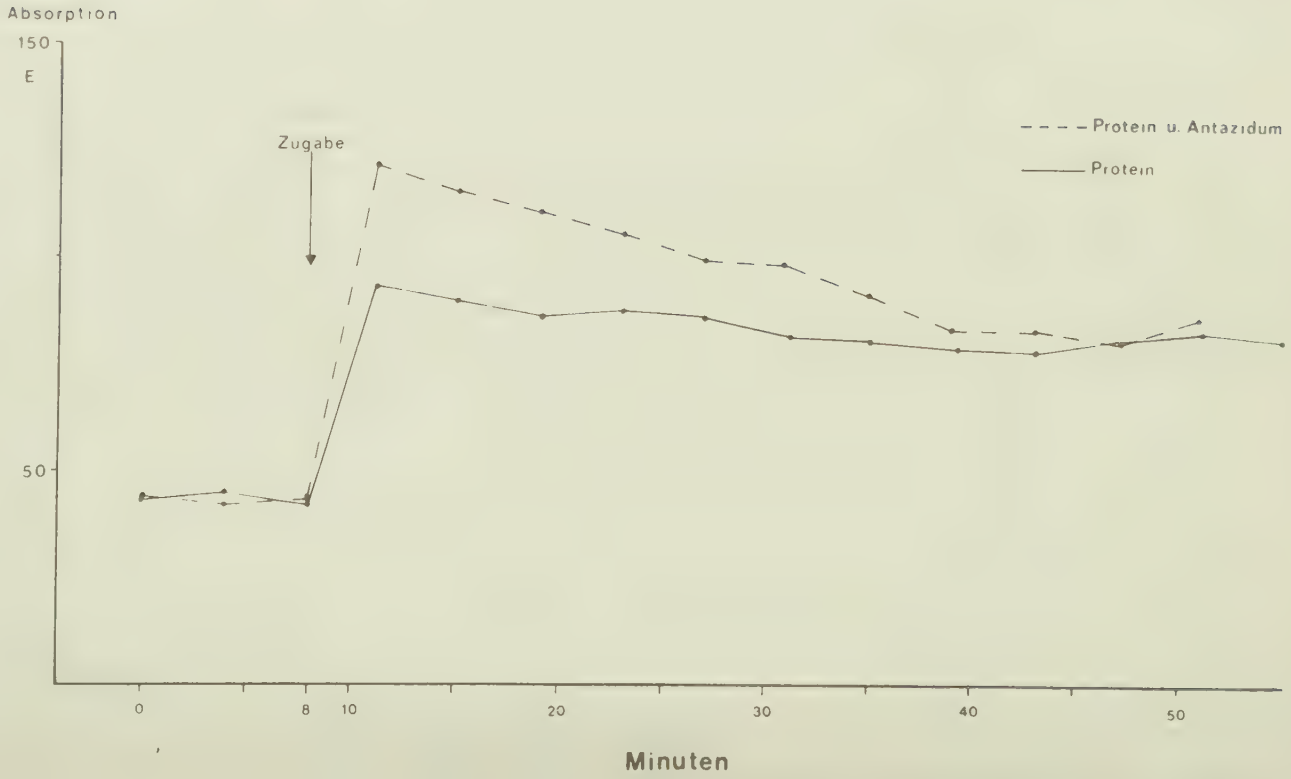


Abbildung 3

Folin-Mittelwerte

Abbildung 4



Quotienten

der

Folin-/Biuret-Mittelwerte

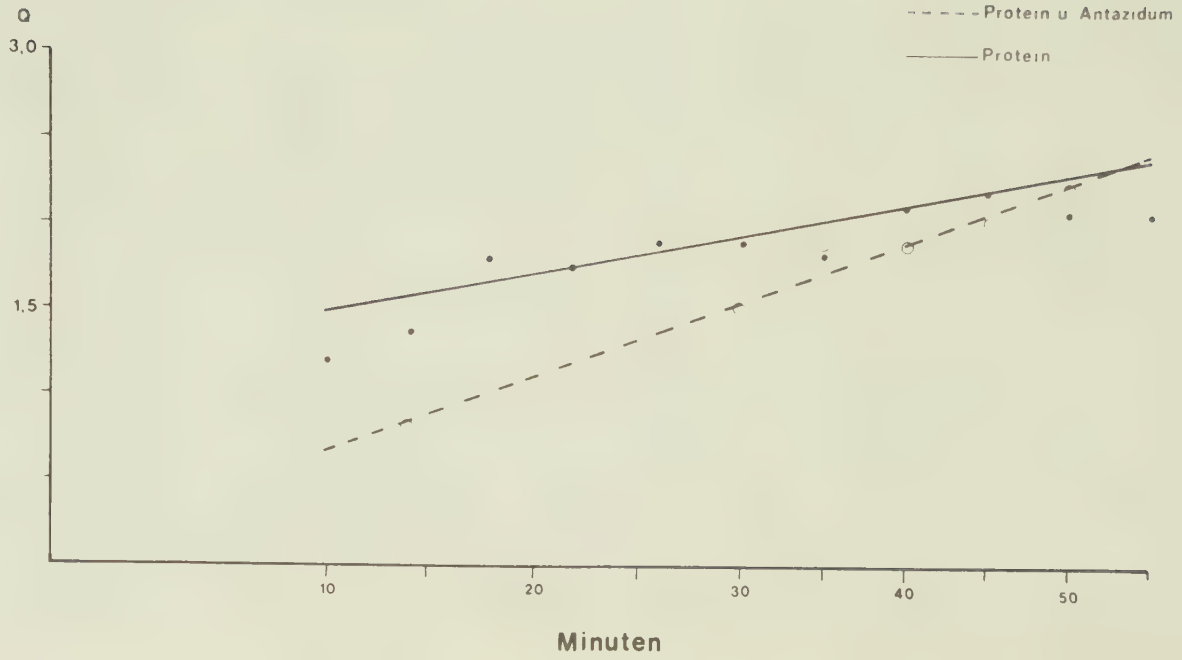


Abbildung 5

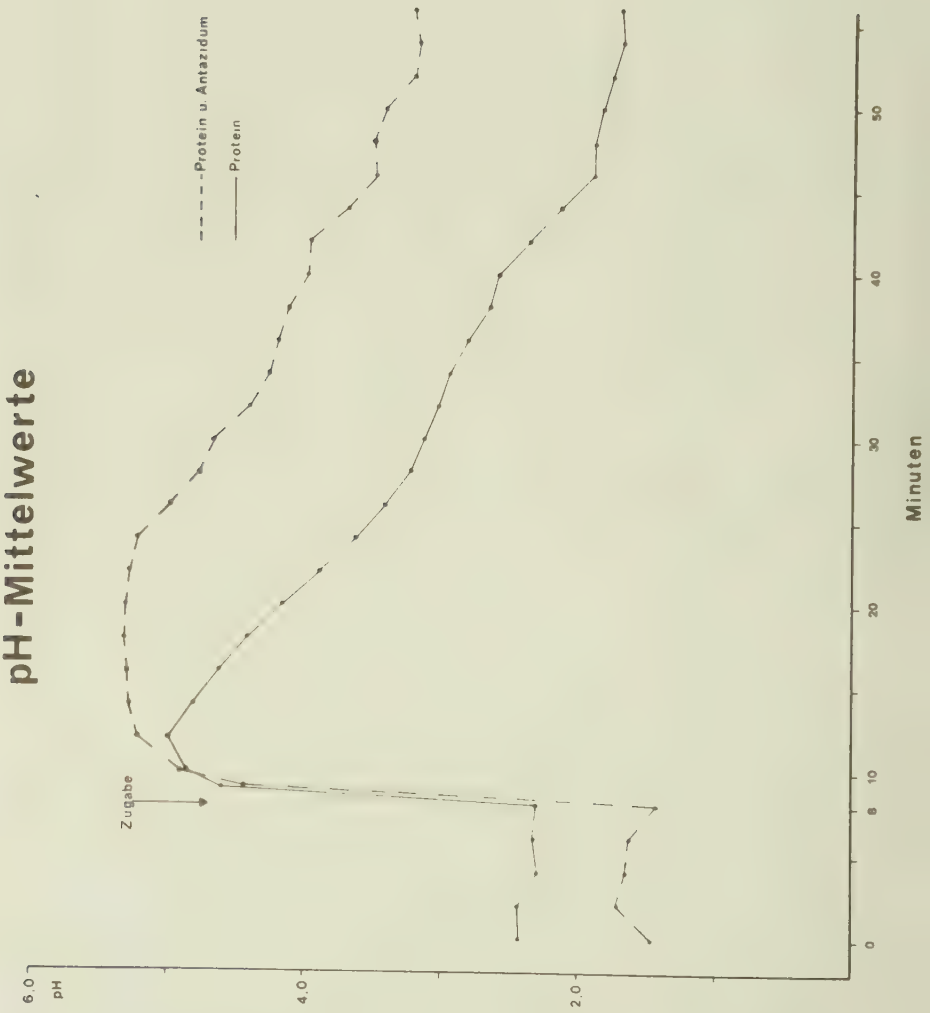

pH-Mittelwerte
Protein u. Antazidum
Protein
Zugabe
pH
6.0
4.0
2.0
0
8
10
20
30
40
50
Minuten

Abbildung 6

Folinreagenz bereits mit aromatischen Aminosäuren vom Typ Tyrosin und Tryptophan einen Farbkomplex.
Die Abnahme der folinpositiven Gruppen bei niedrigen Wasserstoffionenkonzentrationen läßt demgemäß folgern, daß eine nicht unbedeutende Resorption in die Magenwand von Tyrosin und Tryptophan stattfinden muß.

Diese Folgerungen erhärten sich um so mehr, wenn man die Funktionen der Quotienten Folinwerte / Biuretwerte (Abb. 5) für die beiden Untersuchungen nebeneinander betrachtet, die die Beeinflussung der Ergebnisse durch die lichtabsorbierende Wirkung des Antazidums ausschließen.
Die beiden Darstellungen ergeben näherungsweise Geraden mit verschiedenen Steigungswinkeln.
Die Linie durch die Ergebnisse des Versuchs "Protein und Säureblocker" beginnt bei etwas mehr als der Hälfte der Werte des ersten Durchganges (nur Eiweiß), zeigt aber eine deutlich stärker ansteigende Tendenz als jene, um am Ende etwa dieselben Werte wie die Kontrollgerade zu erreichen. Damit wird eine vergleichsweise stark abnehmende Konzentration der Biuretwerte gezeigt.
Die Gerade hätte eine noch stärkere Steigung, wenn nicht gleichzeitig die Folinwerte eine im Verhältnis zur Kontrollkurve deutlich sinkende Tendenz hätten.
Diese Ergebnisse lassen auf eine erhöhte proteolytische bzw. spezifisch auf aromatische Bruchstücke ausgerichtete proteolytische Tätigkeit des Magenchymus bei Antazidum-Wirkung schließen; dazu scheint die Resorption von Tyrosin und Tryptophan durch den Magen stärker als unter normalen Bedingungen zu sein.

Die Resultate weisen auf die Notwendigkeit hin, mit beiden Verfahren (BIURET und FOLIN / CIOCALTEU) gleichzeitig zu messen. Würde nur eine der beiden Methoden verwendet, wäre damit ein großer Informationsverlust verbunden und eine objektive Aussage nur schwer möglich.

Die durchschnittliche Azidität des Nüchternsekrets (Abb. 6) der Probanden liegt etwas über pH 2,3.
Die Verabfolgung von 100 ml 3 %iger Albuminlösung intragastral senkt die H^+-Ionen-Konzentration binnen 3 - 4 Minuten auf pH-Werte von knapp 5. Anschließend folgt ein kontinuierlicher Abfall: pH nach 15 min. etwa 3,8, nach 30 min. etwa 2,7, nach 45 min. etwa 1,7.
Der letzte Wert liegt deutlich unter dem Nüchternwert.
Beim zweiten Versuch bewegen sich die Ausgangswerte, nachdem der Magenchymus vollständig abgesaugt und etwa 10 - 15 Minuten gewartet wurde, näherungsweise bei pH 1,6, was sichtlich unter dem Nüchternwert des Kontrollversuchs liegt. Dies kann unter Umständen durch die Reizung der liegenden Magensonde, durch die außergewöhnlichen Bedingungen usw. zustandekommen.
Trotzdem steigt der pH innerhalb von 4 - 6 min. nach Verabfolgung des Eiweiß-Säureblocker-Gemisches auf Werte um 5,3 und bleibt dort "plateau-artig" für ungefähr 10 min.. Anschließend läßt sich ein gleichmäßiger Abfall registrieren: nach 30 min. 4,1, nach 45 min. 3,2.
Bei letzterer Wasserstoffionenkonzentration scheint sich der pH zu stabilisieren.
Dieses Ergebnis zeigt eine gute antazide Wirkung der Kombination von Albumin und Magnesium-Aluminium-hydroxyd-carbonat.

2. Ergebnisse von Einzelbefunden

Die Absorptionsmaxima der Biuret- und Folin-Aufzeichnungen einzelner Probanden differieren zum Teil stark:
Während bei Verschiedenen Maximalausschläge beobachtet werden, wird bei anderen die Magensaft-Nullinie nach Applikation der entsprechenden Lösungen kaum angehoben. Dies mag unter anderem mit den sehr unterschiedlichen Volumina der Magensäfte zusammenhängen.

Die Tendenz der gesamten Ergebnisse ist aber weitgehend identisch (gemäß den Mittelwertskurven).

Die Untersuchungen des intragastralen pH-Wertes bei Probanden, die sich magengesund fühlen, ergeben interessante Resultate.
Bei 10 Freiwilligen liegen die Nüchtern-pH-Werte im schwachsauren Bereich zwischen 2,5 und 6; 9 davon haben im Anschluß an den ersten Versuch annähernd normale Aziditätsverhältnisse (pH 1 - 3).
Während nach der Applikation allein von Albumin bei diesen die Ausschläge maximal etwas über die 6 wandern und dann, bis auf einige Ausnahmen, im Laufe einer dreiviertel Stunde auf normazide Werte kontinuierlich absinken, führt die Verabfolgung von Protein und Antazidum vor allem bei dreien zur Abnahme der H^+-Ionen-Konzentration über den Neutralpunkt. Es gelingt jedoch in jedem Fall eine minimale Ansäuerung zum Schluß auf Werte von mindestens pH 6.

Dagegen fällt bei 3 Probanden mit symptomloser Hyperazidität der pH-Wert, nachdem er durch die endogastrale Proteinverabfolgung auf Werte zwischen 3 und 4 angehoben wurde, innerhalb von knapp 10 min. auf 2 zurück. Bei zusätzlicher Säureneutralisation werden Ausschläge zwischen 4 und 5 erreicht, und die Absinkdauer auf pH 2 verlängert sich auf 25 - 45 min..
Ein Proband von diesen bekam während des Versuchs leichtes Magenbluten und brennende Schmerzen im Oberbauch.

Wie im allgemeinen Teil schon darauf hingewiesen wurde, findet sich relativ häufig ein duodeno-gastraler Reflux, und zwar ohne daß sich mit der hier angewandten Methode Verschiebungen in der Proteolyse nachweisen lassen. Je stärker die Hypochlorhydrie ist, um so häufiger zeigt sich dieses Phänomen.

3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Mittelwertskurven der Biuret- und Folin-Resultate und die Quotientenfunktionen aus Folin-/Biuret-Ergebnissen, die zum Ausschluß der lichtabsorbierenden Wirkung des Säureblockers notwendig sind, zeigen eine stark gesteigerte Abnahme von biuretpositiven Gruppen und ein verstärktes Absinken der folinpositiven Gruppen bei Verabfolgung eines Antazidums. Dies läßt auf eine erhöhte Proteolyse im Sinne der Tyrosin-/Tryptophan-Abspaltung und ein Anwachsen der Resorption dieser Aminosäuren in die Magenwand bei Absinken der Wasserstoffionenkonzentration durch Säureneutralisation schließen.
Die in vitro festgestellte pepsinadsorbierende Eigenschaft von Magnesium-Aluminium-hydroxyd-carbonat zeigt sich in vivo als nicht relevant für die intragastrale Eiweißverdauung.

Um optimale Informationen zu erhalten und eine objektive Aussage machen zu können, ist die Messung nach beiden Methoden, BIURET und FOLIN/CIOCALTEU, notwendig.

Im Mittel zeigen die synchron mitregistrierten pH-Werte eine gute antazide Wirkung der Albumin-Hydrotalcit-Kombination durch Einstellung auf Werte zwischen 3 und über 5 während etwa 50 min..
Bei alleiniger Proteinverabfolgung steigt der pH anfänglich bis knapp 5 an, um nach etwa 25 min. bereits wieder auf 3 abzufallen. Anschließend sinkt er kontinuierlich weiter ab.

VI. D I S K U S S I O N

1. Diskussion der Methode

Die vorliegende Untersuchung wurde im ganzen mit der gleichen Apparatur und Versuchsanordnung durchgeführt, wie sie von MAIWALD, BERG und FICKEIS (9, 71) erstmals beschrieben und von anderen (39 u.a.) in Abwandlung verwendet wurde.

Einen Vorteil des Verfahrens bedeutet, daß, unabhängig von der Sekretionslage und vom Flüssigkeitsumsatz im Magen, mit Hilfe von 2 Parametern geprüft werden kann, ob die Eiweißkonzentration in bestimmten Zeitabschnitten der Verdauung sich vergleichbar oder verschieden darstellt. Aus den auf den gleichen Zeitpunkt bezogenen Werten für Biuret bzw. Folin läßt sich eine Aussage machen, ob Spaltungsvorgänge wesentliche Veränderungen der Biuretzahl und Resorptionsvorgänge meßbare Verschiebungen der Folin-Werte verursachen.
Nachteil des Verfahrens bleibt unzweifelhaft, daß es keine absolute Bezugsgröße einbauen kann, so daß die gemessenen Werte nur als Schwankungen von Relativwerten vorzustellen sind.

In der vorliegenden Untersuchung bedeutete es eine zusätzliche Schwierigkeit, daß das zugesetzte Hydrotalcit eine Extinktionsvermehrung verursachte, die nicht durch Vorfilterung des Mageninhalts beseitigt werden konnte. Einzige Möglichkeit, dies auszugleichen, war eine mathematische Korrektur bei der Auswertung mit Hilfe von Verhältniszahlen, welche den konzentrationsabhängigen Anteil des Magnesium-Aluminium-hydroxyd-carbonat an den gemessenen Extinktionswerten ausschalten lassen.

Die intragastrale pH-Metrie mit Hilfe der fixierten Endoradiosonde erwies sich als günstig für die Aussage, bei

welchem pH-Wert eine bestimmte Eiweißkonzentration meßbar nachgewiesen werden kann. Zweifellos ist auch an der Elektrode der Kapsel ein Meßfehler infolge Reaktion des Elektrodenmetalls mit Schwefelwasserstoffanteilen aus dem Mageninhalt möglich. Da jedoch die beiden für den Vergleich notwendigen Versuche nacheinander und mit der gleichen Kapsel vorgenommen wurden, dürfte durch die genannte Reaktion keine größere Abweichung von den wirklichen Werten entstanden sein.

Für die Beurteilung waren sowohl bezüglich des pH-Verlaufs wie auch bezüglich des Extinktions-Verhaltens von Biuret- und Folin-Reaktionen die Mittelwertskurven der Einzelwerte wie auch die Verhältnisfunktionen wichtig. Auf dieser Basis wurde die Aussage gemacht, bzw. eine Beurteilung der Hydrotalcit-Wirkung versucht.

2. Diskussion der Ergebnisse und Bewertung

Aus neueren klinischen Arbeiten ist bekannt, daß die Gabe von Antazida zur Dämpfung der Säureproduktion im Magen, nach Vorausgabe von Speisen, stärkere Wirkung hat und klinisch zu einer deutlich rascheren und nachhaltigeren Besserung führt, als wenn die Säureblocker allein zum therapeutischen Einsatz kommen (24, 36, 42, 69, 93).

Die vorliegende Arbeit versucht die Ursachen dieser anderen Wirkung einer kombinierten Eiweiß-Antazida-Gabe zu ergründen: Die Versuchsanordnung war so beschaffen, daß von seiten der Methodik wie auch des Probandengutes keine wesentlichen Differenzen auftreten konnten. Zur Sicherheit wurden nicht die Einzelwerte, sondern nur die Durchschnittsgruppenwerte der gemessenen Parameter verglichen.

Die Besonderheit der Kombination Eiweiß - Antazidum erwies sich in folgenden Befunden:

Bei gleichzeitiger Eiweiß-Antazida-Gabe lagen sowohl die durchschnittlichen Biuret-Meßwerte als auch die Meßwerte für folinpositive Gruppen höher, als wenn reines Eiweiß den gleichen Probanden intragastral angeboten und in der beschriebenen Apparatur hinsichtlich der Folin- und Biuret-Konzentration untersucht wurde.
Die aus den entsprechenden Biruet- und Folinwerten gebildeten Quotienten zeigen bei Verwendung von Eiweiß-Antazida-Gemisch eine andere Steilheit des Anstiegs. Der Quotient aus Folin/Biuret-Werten bei Verwendung von Antazidum-Eiweiß-Gemisch nimmt bei verschiedenen Ausgangswerten deutlich steiler zu, um den Endwert des Eiweißversuches zu erreichen.

Eine Besonderheit stellt der während intragastraler Proteolyse von reinem Eiweiß bzw. Eiweiß-Antazidum-Gemisches gemessene pH-Wert dar, welcher unter Beigabe des Antazidums einen flacheren Abfall erkennen läßt.

Die dargelegten Befunde führen zu einer anderen und neuen Aussage bezüglich der Wirkung eines Antazidums in Gegenwart von Nahrung bei intragastraler Applikation:
Antazida-Beimengung schafft einen flacheren Abfall des pH-Wertes, beschleunigt offenbar die Aufspaltung von Biuret-Gruppen (siehe dazu die Mittelwertskurven der Biuretanalyse) und verstärkt sichtlich das Verschwinden von folinpositiven Gruppen aus dem Mageninhalt.

Der Folin/Biuret-Quotient, verglichen mit dem Verlauf des pH-Wertes, weist darauf hin, daß unter Antazidum-Beigabe eine raschere Veränderung der Eiweiß-Qualität zuungunsten des Folin-Gehaltes stattfindet.
Gerade aber dieser Befund kann jetzt als indirekter Beweis dafür gewertet werden, daß durch die langsamere Reduktion der pH-Werte bei intragastraler Proteolyse in Gegenwart eines Antazidums das Verschwinden von folinpositiven Gruppen aus dem Chymus begünstigt wird, was nur durch eine ver-

stärkte Resorption dieser Gruppen durch die Magenschleimhaut erklärbar ist.

Experimentelle Untersuchungen an der Ratte, am Schweinemagen und an Operationspräparaten aus menschlichem Magengewebe (5, 72) haben gezeigt, daß folinpositive Gruppen sehr leicht und gezielt von der Magenschleimhaut aufgenommen werden und die der Mageninhaltsqualität entsprechende Drosselung der Magensaft- und Magensäureproduktion bewirken.
Die vorliegende Untersuchung stellt dazu das notwendige Bindeglied her, indem sie aufweist, daß ein hinsichtlich der Eiweißkomponente vergleichbarer Magenchymus unter Antazida-Mitwirkung gleichzeitig mit der nachweisbar verminderten Ansäuerung des Mageninhaltes rascher an folinpositiven Gruppen verarmt.

VII. ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG

Zum Vergleich der intragastralen Eiweißverdauung bei verschiedenen pH-Werten wurde in vivo an 26 gesunden Probanden mit Hilfe des Autoanalyzers, der Umlaufsonde und der Endoradiosonde eine kontinuierliche, automatische Proteolyse-Messung im Magenchymus durchgeführt.

Während im ersten Untersuchungsgang 100 ml einer 3 %igen Albumin-Lösung ("Töpfer") allein intragastral angeboten wurden, mischte man beim 2. Durchgang zusätzlich 5 ml eines Antazidums (Magnesium-Aluminium-hydroxyd-carbonat = Hydrotalcit*)) bei.

Die Messung der Eiweiß-Konzentrations-Änderungen im Magenchymus erfolgte nach dem BIURET-Verfahren, das die Abnahme der Proteinkonzentration photometrisch aufzeichnete, und nach der Methode von FOLIN/CIOCALTEU, die das Verschwinden von Tyrosin und Tryptophan aus dem Magensaft registrierte.

Um die lichtabsorbierende Wirkung des Säureblockers zu eliminieren, war die Bildung von Quotientenfunktionen Folin-/Biuret-Werte notwendig.

Die Ergebnisse lassen auf eine erhöhte Proteolyse im Sinne einer Tyrosin- und Tryptophanabspaltung und ein Anwachsen der Resorption dieser Aminosäuren in die Magenwand bei Absenkung der H^+-Ionenkonzentration durch Säureneutralisation schließen.
Die von einigen Autoren in vitro gefundene pepsinadsorbierende Eigenschaft des Antazidums war in vivo nicht von Bedeutung.

---

*) Talcid^R (Bayer, Leverkusen)

Die synchron mitregistrierten pH-Werte ("Heidelberger Kapsel") zeigten eine gute antazide Wirkung der Kombination von Albumin und Hydrotalcit durch Einstellung des pH auf Werte zwischen 3 und über 5 während etwa 50 min..

Alleinige Proteingabe ließ den pH-Wert bereits nach 25 min. wieder auf 3 abfallen, mit anschließend weiterhin kontinuierlichem Abfall.

Die Möglichkeiten der Vagus-Gegenregulation im Magen durch Absorption von Vorläufern biogener Amine aus dem Lumen und deren Metabolisierung zu Serotonin und Adrenalin in der gastralen Mukosa werden diskutiert.

Herrn Professor Dr.med. L. Maiwald möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für die stets freundliche Unterstützung und die wertvollen Ratschläge bei der Gestaltung dieser Arbeit sehr herzlich danken.

Herrn Professor Dr.med. H.A. Kühn danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Frau Helene Nowotny danke ich sehr für ihre große Hilfsbereitschaft bei der Beschaffung der Literatur und der Erstellung der Zeichnungen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AENISHÄNSLIN, H.W. STALDER, G.A. — Prüfung eines neuen Antazidums bei Magengesunden mittels der Heidelberger Kapsel. Schweiz. Rundschau für Med. (Praxis) 64 (1975) 843

2. ANICHKOV, S.V. GRECHISHKIN, L.L. — Influence of catecholamines on pepsinogen production Arch. int. Pharmacodyn. 180 (1969) 281

3. ANSON, M.L. — The estimation of pepsin, trypsin, papain and cathepsin with hemoglobin. J. gen. Physiol. 22 (1938) 79

4. ASHBY, D.B. HIMAL, H.S. — Comparison of the effect of different forms of a protein test meal on gastric acid and gastrin secretion. Amer. J. of Gastroenterology 63 (1975) 321

5. BAAR, H. — Noradrenalinbildung aus l-Tyrosin in der menschlichen Magenschleimhaut. Inaug.-Diss., Würzburg 1978

6. BARRERAS, R.F. — The carbonate affair - is calcium indictable? The New England J. of Med. 289 (1973) 587

7. BASS, P. PATTERSON, M.A. — Gastric secretory responses to drugs affecting adrenergic mechanisms in rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 156 (1967) 142

8. BEAZELL, J.M. — A reëxamination of the role of the stomach in the digestion of carbohydrate and protein. Amer. J. Physiol. 132 (1941) 42

9. BERG, W. — Gleichzeitige Erfassung von Proteolyse und pH-Änderung im Chymus mit Hilfe des Autoanalysators und der Endoradiosonde während intragastraler Verdauung. Inaug.-Diss., Würzburg 1971

10. BERGMAN, J.
PERSSON, K.Ö.U.
WESTLING, H.
The antiproteolytic action of some antacids.
Acta Med. Scand. 172 (1962) 637

11. BERGMANN, M.
FRUTON, J.S.
The specificity of proteinases.
in: Advances in enzymology and related subjects.
Hrsg.: Nord, F.F., Werkman, C.H.,
Interscience Publishers, INC, New York
1 (1941) 63

12. BERNDT, H.
GÜTZ, H.-J.
JACOBASCH, K.-H.
PRAHL, B.
WOLFF, G.
Klinische Versuche zur Therapie des Ulcus pepticum.
D. Deut. Gesundheitswesen 23 (1968) 913

13. BERSTAD, A.
ROLAND, M.
MYREN, J.
Inhibition of pentagastrin-stimulated secretion of acid and pepsin by trimipramine in man.
Scand. J. of Gastroenterology 11 (1976) 123

14. BICKEL, A.
Über den Einfluß von Eiweißabbauprodukten auf die Magensaftsekretion.
Arch. für Verdauungskrkh. 46 (1929) 70

15. BOCKUS, H.L.
Gastroenterology, Vol. I: The esophagus and stomach.
W.B. Sauders Company
Philadelphia - London 1949

16. BRAMSTEDT, F.
Zur vergleichenden Biochemie der Eiweißverdauung des Magens unter besonderer Berücksichtigung des Kathepsins.
Habilitationsschrift, Hamburg 1952

17. BUCHS, S.
Die Biologie des Magenkathepsins.
Karger Verlag, Basel 1947

18. BUCHS, S.
Das Problem der Eiweißspaltung im Magen nach der Entdeckung der neuen Pepsine.
DMW 96 (1971) 511

19. BUCHS, S
Die neuen Pepsine bei Mensch und Tier.
Ärztl. Forschung 26 (1972) 1

20. BUCHS, S.
Wozu sezerniert die Magenschleimhaut Pepsine und Salzsäure?
DMW 99 (1974) 332

21. BUCHS, S.
Zum Wirkungsmechanismus der Pepsine im Magen.
Med. Labor. 27 (1974) 235

22. BUCHS, S.
FREUDENBERG, E.
Die Rolle des Kathepsins bei der Eiweißverdauung.
In: Ergebn. d. Inn. Med. u. Kinderhlk.
Hrsg.: Assmann, H., Schnittenhelm, A., Schoen, R., Glanzmann, E.
Neue Folge II. and,
Springer Verlag, Berlin 1951, S. 544

23. BUGAJSKI, J.
HANO, J.
DANEK, L.
WANTUCH, C.
The action of serotonin on basal gastric secretion in the conscious rat after intraventricular and intraperitoneal administration.
Arch. int. Pharmacodyn. Ther. 225 (1977) 29

24. McCAFFREY, T.D.
LILLY, J.O.
Antacids and bleeding prophylaxis.
Am. J. of Digestive Disease 21 (1976) 194

25. COLLINS, B.P.
CONDIE, R.
Hydrotalcite (Altacite) suspension: A clinical trial.
Clin. Trials J. 12 (1975) 50

26. COLLINS, A.H.
FORDTRAN, J.S.
PATTERSON, C.O.
Controlled analysis of antacids and anticholinergics in modifying gastric acidity and peptic activity after steak in patients with duodenal ulcer.
Gastroenterology 48 (1965) 812

27. COOKE, A.R.
TURTLE, J.R.
Serum gastrins in response to various stimuli.
Clin. Res. 18 (1970) 679

28. CURWAIN, B.P.
HOLTON, P.
The effects of isoprenaline and noradrenaline on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and mucosal blood flow in the dog.
Br. J. Pharmacol. 46 (1972) 225

29. DAHLIN, C.-G.
Die Beeinflussung der stimulierten Säuresekretion des Magens durch Vorausgabe von Antazidum-Tyrosin.
Inaug.-Diss., Würzburg 1977

30. DEBNATH, P.K.
GOEL, R.K.
SANYAL, A.K.
Effect of 5-hydroxytryptamine antagonist on gastric secretion in albino rats.
Indian J. Med. Res. 63 (1975) 1688

31. DEMLING, L. — Gastricsin. DMW 89 (1964) 229

32. DEMLING, L. — Die Steuerung der Verdauung durch gastrointestinale Hormone und ihre therapeutische Beeinflussung. MMW 108 (1966) 8

33. DEMLING, L. — Der kranke Magen. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1970

34. DEMLING, L. — Klinische Gastroenterologie. Bd. I. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973

35. DIEHL, J. — Magnesiumaluminium-Silikathydrat allein und in Verbindung mit einer Spezial-Milchzubereitung bei der Behandlung des Azidismus. Die Medizinische I (1957) 361

36. DOTEVALL, G.; WALAN, A. — Antacids in the treatment of peptic ulcer. Acta Med. Scand. 182 (1967) 529

37. ESTLER, C.-J. — Grundlagen der Pharmakologie des Magens. Med. Welt 25 (1974) 487

38. FARMER, I.M.; CARRASQUER, G.; HOLLOMAN, T.L.; SCHWARTZ, M. — Effects of ß-adrenergic amines on frog gastric mucosa. Proceed. of the Society for Experimental Biology and Medicine 157 (1978) 256

39. FEND, N. — Bestimmung eines Verdaulichkeitsquotienten mit Hilfe der gleichzeitigen intragastralen Proteolysemessung. Inaug.-Diss., Würzburg 1973

40. FLAVELL MATTS, S.G.; SWAN, C.H.J.; KELLEHRER, J. — Double-blind trial of bismuth aluminate and magnesium trisilicate in peptic ulceration with simultaneous gastric analysis. Brit. med. J. 1 (1965) 753

41. FOLIN, O.; CIOCALTEU, V. — On tyrosine and tryptophane determinations in proteins. The J. of Biological Chemistry 73 (1927) 627

42. FORDTRAN, J.S.
COLLYNS, J.A.
Antacid pharmacology in duodenal ulcer. Effect of antacids on postcibal gastric acidity and peptic activity.
The New Engl. J. of Med. 274 (1966) 921

43. FREUDENBERG, E.
BUCHS, S.
Ueber die zweite Protease des Magensaftes, das Kathepsin.
Schweiz. Med. Wochenschr. 70 (1940) 249

44. GAIL, K.
Konservative Therapie des Magen- und Zwölffingerdarm-Geschwürs.
DMW 98 (1973) 1918

45. GRECHISHKIN, L.L.
Effects of stress and drugs on the catecholamine and pepsin concentrations in stomach wall of rat.
Pharmacology 13 (1975) 260

46. GRIFFITH, G.H.
OWEN, G.M.
KIRKMAN, S.
SHIELDS, R.
Measurement of rate of gastric emptying using chromium 51.
Lancet 1 (1966) 1244

47. GROSSMAN, M.I.
Duration of action of antacids.
Western Society for Clinical Research 8 (1960) 125

48. GRUBE, D.
FORSSMANN, W.G.
Experimental investigations of gastric EC-cells.
Acta Hepato-Gastroenterol. 21 (1974) 147

49. HÄGGENDAHL, J.
The presence of dopamine in human gastric juice.
Acta physiol. scand. 71 (1967) 127

50. HÅKANSON, R.
LILJA, B.
OWMAN, CH.
THUNELL, S.
Changes in gastric secretion induced by certain amines, amine precursors and related enzyme inhibitors.
European J. Pharmacol. 1 (1967) 425

51. HANO, J.
BUGAJSKI, J.
DANEK, L.
The effect of drugs interfering with biogenic amine metabolism on basal gastric secretion in the rat.
Pol. J. Pharmacol. Pharm. 25 (1973) 537

52. McHARDY, G.G. — Evaluation of antacids. In: Principles and techniques of human research and therapeutics. A series of monographs Hrsg.: McMahon, F.G., Vol. IX: Evaluation of gastrointestinal, pulmonary, anti-inflammatory and immunological agents. Futura Publishing Company 1974, S. 13

53. HASE, K. — Clinical experiences with a synthetic hydrotalcite (H-505) in gastric diseases. New Drug and Clinic, 18 (1968) 17

54. HAYES, J.R. ARDILL, J. SHANKS, R.G. BUCHANAN, K.D. — Effect of catecholamines on gastrin release Metabolism 27 (1978) 385

55. HENNING, N. — Klinische Laboratoriumsdiagnostik. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1966

56. HOLLANDER, D. HARLAN, J. — Antacids v.s. placebos in peptic ulcer therapy. - A controlled double-blind investigation. J. Amer. med. Ass. 226 (1973) 1181

57. HOLTON, P. — Catecholamines and gastric secretion. In: International encyclopedia of pharmacology and therapeutics. Hrsg.: Peters, G., Section 39 A, Vol. I, Pergamon Press Oxford 1972, S. 287

58. IVY, A.C. JAVOIS, A.J. — Contributions to the physiology of gastric secretion. Amer. J. Physiol. 71 (1925) 583, 591

59. JACOBSON, E.D. — Comparison of prostaglandine E_1 and norepinephrine on the gastric mucosal circulation. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 133 (1970) 516

60. JOYNER, W.L. KOKAS, E. — Action of serotonin on gastric (proventriculus) secretion in chickens. Comp. gen. Pharmac. 2 (1971) 145

61. KAZAROVA, E.K.
ESAYAN, N.A.
Noradrenaline and adrenaline of dog stomach wall and gastric juice.
Biol. Zh. Arm. 19 (1966) 58

62. KONTUREK, S.J.
TASLER, J.
OBTULOWICZ, W.
CIESZKOWSKI, M.
Comparison of amino acids bathing the oxyntic gland area in the stimulation of gastric secretion.
Gastroenterology 70 (1976) 66

63. KURUVILLA, J.T.
Antipeptic activity of antacids.
Gut 12 (1971) 897

64. LIN TSUNG - MIN
EVANS, D.C.
Effect of propranolol on pentagastrin-induced HCl-secretion and gastric mucosal blood flow in dogs.
Gastroenterology 64 (1973) 1126

65. LINDENSCHMIDT, T.-O.
Pathophysiologische Grundlagen der Chirurgie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975

66. LORENZ, W.
Histamin H_2-Rezeptorantagonisten.
Deutsches Ärzteblatt 75 (1978) 173

67. LORENZ-MEYER, H.
MENGE, H.
BLOCH, R.
SCHMIDT, H.A.
TROIDL, H.
RHODE, H.
RIECKEN, E.O.
Cytochemische Identifizierung der "endokrinen" Zellen des Magens, Prüfung ihrer Beziehung zur Parietalzellzahl und H^+-Sekretion unter normalen und pathologischen Bedingungen.
Klin. Wschr. 49 (1971) 634

68. LUNDELL, L.
SVENSSON, S.E.
Implication of gastric mucosal histamine in inhibition by isoprenaline of pentagastrin-induced gastric secretion.
Br. J. Pharmacol. 52 (1974) 69

69. LUX, G.
LUX, E.
WEINGART, J.
OTTENJANN, R.
Intragastrale Titration.
DMW 101 (1976) 1000

70. MAIWALD, L.
Erweiterte Verfahren der Magenfunktionsdiagnostik.
Habil.-Schrift, Würzburg 1971

71. MAIWALD, L.
BERG, W.
FICKEIS, G.
Gleichzeitige intragastrale Messung von Proteolyse und pH-Änderung im Magenchymus mit Hilfe des Autoanalyzers und der Endoradiosonde.
Med. Welt 22 (1971) 1895

72. MAIWALD, L.
RIES, W.
TURNER, F.
Beziehungen zwischen Proteolyse und neurovegetativer Steuerung der Magenfunktion.
Verh. Dtsch. ges. inn. Med. 81 (1975) 1241

73. MEYER, J.H.
Release of secretin and cholecystokinin.
In: Gastrointestinal Hormones.
Hrsg.: Thompson, J.C., University of Texas Press, Austin, Texas 1975, S. 475

74. MISHER, A.
PENDLETON, R.G.
STAPLES, R.
Effects of adrenergic drugs upon gastric secretion in rats.
Gastroenterology 57 (1969) 294

75. MORRISSEY, J.F.
BARRERAS, R.F.
Drug therapy - Antacid therapy.
The New England J. of Medicine 290 (1974) 550

76. NORBERG, K.-A.
Adrenergic innervation of the intestinal wall studied by fluorescence microscopy.
Int. J. Neuropharmacol. 3 (1964) 379

77. NORTHROP, J.X.
Crystalline pepsin:
I. Isolation and tests of purity.
J. Gen. Physiol. 13 (1930) 739

78. OTTENJANN, R.
Konservative Therapie des Magen- und Duodenalgeschwürs.
DMW 95 (1970) 2441

79. OTTENJANN, R.
Neue Aspekte der Pathophysiologie des Ulkus-Leidens.
MMW 116 (1974) 181

80. PEARSE, A.G.E.
5-hydroxytryptophan uptake by dog thyroid "C"-cells and its possible significance in polypeptide hormone production.
Nature, London, 211 (1966) 598

81. PEARSE, A.G.E.
Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin.
Proc. roy. Soc. B 170 (1968) 71

82. PEARSE, A.G.E.
POLAK, J.M.
Cytochemical evidence for the neural crest origin of mammalian ultimobranchial C cells.
Histochemie 27 (1971) 96

83. PIPER, D.W.
GRIFFITH, E.M.
FENTON, B.H.
BEESTON, D.
Protein content of gastric juice.
Gut 6 (1965) 599

84. PIPER, D.W.
Antacid and anticholinergic drug therapy.
Clinics in Gastroenterology 2 (1973) 361

85. PLAYLE, A.C.
GUNNING, S.R.
LLEWELLYN, A.F.
The in vitro antacid and anti-pepsin activity of hydrotalcite.
Pharmaceutica Acta Helvetiae 49 (1974) 298

86. RAUSCH, F.
Die Wirkung von Aminosäuregemischen auf die Tätigkeit der Magenschleimhaut.
Ärztl. Forschung 2 (1948) 123

87. REED, J.D.
SANDERS, D.J.
THORPE, V.
The effect of splanchnic nerve stimulation on gastric acid secretion and mucosal blood flow in the anaesthetized cat.
J. Physiol. 214 (1971) 1

88. RICHTERICH, R.
Klinische Chemie.
S. Karger Verlag, Basel - München 1971

89. RIVILS, J.
Immunosympathectomy and gastric secretion.
Archives of Surgery 107 (1973) 618

90. RODEWYK, L.
SURMANN, T.
Über die therapeutische Beeinflussung der Magensekretion durch Aminosäuren.
DMW 88 (1963) 1689

91. ROSE, J.
SCHWARTZ, M.
FARMER, J.M.
CARRASQUER, G.
Effects of norepinephrine and phentolamine on frog gastric mucosa in chloride solutions.
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 155 (1977) 59

92. ROVELSTAD, R.A.
MAHER, F.T.
Problems associated with assessment of the effects of diet, antacids, and anticholinergic agents on gastric and duodenal acidity, as measured by the glass electrode in situ.
Gastroenterology 42 (1962) 588

93. RUPPIN, H.
Theoretische und klinische Aspekte der Antacidatherapie.
Med. Klin. 70 (1975) 1237

94. SCHÄFER, P.K.
GUGLER, R.
Therapie des peptischen Ulcus mit Antazida.
akt. gastrologie 5 (1976) 289

95. SCHLAMOWITZ, M.
PETERSON, L.U.
Studies on the optimum pH for the action of pepsin on "native" and denatured bovine serum albumin and bovine hemoglobin.
J. biol. Chem. 234 (1959) 3137

96. SCHNEIDER, M.
Praktische Erfahrungen mit der kontinuierlichen Registrierung der intragastralen Proteolyse im Autoanalyzer.
Inaug.-Diss., Würzburg 1972

97. SCHNEKENBURGER, J.
In-vitro-Untersuchungen an Antacida I.
Arzneimittelforschung 24 (1974) 142

98. STADIL, F.
REHFELD, J.F.
CHRISTENSEN, K.C.
CHRISTIANSEN, J.
DANØ, P.
STAGE, J.G.
Inhibition of gastrin release and gastric secretion of acid.
Scand. J. of Gastroenterology 11 (1976) 25

99. STRUNZ, U.T.
WALSH, J.H.
GROSSMAN, M.I.
Stimulation of gastrin release in dogs by individual amino acids.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 157 (1978) 440

100. TAGAWA, J.
Über die magensekretionserregende Wirkung der salzsauren Aminosäuren.
Biochem. Z. 243 (1931) 330

101. TANG, J.
WOLF, S.
CAPUTTO, R.
TRUCCO, R.E.
Isolation and crystallization of gastricsin from human gastric juice.
J. Biol. Chem. 234 (1959) 1174

102. TANG, J. WOLF, S.	The identification and properties of proteolytic enzymes in human gastric juice. In: Modern Gastroenterology. Hrsg.: Gregor, O., Riedl, O., Schattauer Verlag, Stuttgart 1969, S. 81
103. TEPE, H.J.	Säurebindungsvermögen handelsüblicher Antacida. DMW 80 (1955) 891
104. THOMPSON, J.H.	Serotonin and the alimentary tract. Research Communications in chemical Pathology and Pharmacology 2 (1971) 687
105. WADE, A.J.	Pepsin exposes stimulant aminoacids. Lancet 17 (1976) 859
106. WANG, C.C. GROSSMAN, M.I.	Physiological determination of release of secretin and pancreozymin from intestine of dogs with transplanted pancreas. Amer. J. Physiol. 164 (1951) 527
107. WATZKA, M.	Kurzlehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1969
108. WAZNA, M.F. STEIN, T. WISE, L.	Studies on the role of serotonin in gastric pepsin secretion. Surgery, Gynecology & Obstetrics 146 (1978) 929
109. WELBOURN, R.B. PEARSE, A.G.E. POLAK, J.M. BLOOM, S.R. JOFFE, S.N.	The APUD cells of the alimentary tract in health and disease. Medical Clinics of North America 58 (1974) 1359
110. WENGER, J. SUNDY, M.	Pepsin adsorption by commercial antacid mixtures. In vitro studies. The J. ob Clinical Pharmacology and New Drugs 12 (1972) 136
111. WILLSTÄTTER, R. BAMANN, E.	Über die Proteasen der Magenschleimhaut. Hoppe - Seylers Z. physiol. Chem. 180 (1929) 127

112. WINCKLER, J. Biogene Amine in Polypeptidhormon-bildenden Zellen. Die APUD-Zellen (Pearse). Klin. Wschr. 54 (1976) 49

113. WRIGHT, L.F. HIRSCHOWITZ, B.I. Gastric acid secretion. Amer. J. of Digestive Disease 21 (1976) 409

114. YAMAGUCHI, I. KATSUKI, S. OHASHI, T. KUMADA, S. The relationship between gastric secretory inhibition and cerebral and gastric levels of monoamines in pylorus-ligated rats. Japan. - J. Pharmacol. 23 (1973) 523

115. N.N. Today's drugs. Antacids. Brit. Med. J. 1970, I, S. 35

L E B E N S L A U F

Am 21. Februar 1953 wurde ich als viertes Kind des Oberregierungsrates Hans Kiermayer und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Schoen, in Ebersberg / Oberbayern geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule St. Peter und Paul in Landshut wechselte ich an das Hans-Carossa-Gymnasium, Landshut, an dem ich 1972 das Abitur machte. Daran schloß sich ein halbjähriger Wehrdienst an.

Im Sommersemester 1973 nahm ich mein Medizinstudium an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz auf, im Wintersemester 1974/75 wechselte ich an die Julius-Maximilians-Universität Würzburg, an der ich mit dem Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im November 1979 mein Studium abschloß.

1975 heiratete ich Frl. Sylvia Walitschek, stud.phil..

Würzburg, den 19. November 1979

Wolfgang Kiermayer

Druckerei A. Staudenraus Würzburg